

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fließschema für einen linear programmierten Unterricht des Proteinstoffwechsels und des Aminosäurenstoffwechsels Teil I

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Cornelia Maria Huth
aus Wiesbaden

Mainz 1974

Aus dem Physiologisch - Chemischen Institut der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Fließschema für einen linear programmierten
Unterricht
des Proteinstoffwechsels
und des Aminosäurenstoffwechsels Teil I

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Cornelia Maria Huth
aus Wiesbaden

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Professor Dr. O. Harth

Referent : Professor Dr. R. K. Zahn

Korreferent : Professor Dr. K.-H. Bäßler



1. Einleitung

Zum Lehrstoff der vorliegenden Programme über den Protein- und Aminosäurenstoffwechsel

Der vorklinischen Ausbildung wird oft der Vorwurf gemacht, sie sei zu wenig

" Klinik - bezogen ", d.h. sie berücksichtige nicht die spätere Tätigkeit des Arztes mit dem Patienten (Lüth, P., 1971).

Im vorliegenden Themenkreis " Protein- und Aminosäurenstoffwechsel " haben wir versucht, eine sinnvolle Verknüpfung von Grundwissen der Physiologischen Chemie mit klinischen Problemstellungen zu erreichen. Daß dabei der Schwerpunkt auf die Physiologische Chemie gelegt wurde, liegt daran, daß unserer Meinung nach ein Gerüst von Fakten erforderlich ist, um Krankheitsbilder und auch Theorien und Hypothesen sinnvoll einordnen und beurteilen zu können.

Die Bedeutung des Protein- und Aminosäurenstoffwechsels für Mediziner ergibt sich in erster Linie aus dem engen Bezug des Stoffgebietes zu Fragen der allgemeinen Ernährung, wie z.B. des Proteinmindestbedarfs oder der Zusammenstellung von Diäten.

Auch Probleme, die eine parenterale Ernährung aufwirft, können nur mit Kenntnis des Proteinstoffwechsels erfolgreich gelöst werden.

Die Besprechung der Stoffwechselwege einzelner Aminosäuren ermöglicht das Verständnis der zahlreichen Erkrankungen, die auf Stoffwechseldefekten beruhen.

Um die eben genannten Punkte hervorzuheben, war es notwendig, manche Teile des Stoffgebietes einzuschränken, z.B. werden die Nebenzustoffwechselwege zwar erwähnt, aber nicht weiter ausgeführt. Ebenso werden, um das Stoffgebiet überschaubar zu halten, die Proteinbiosynthese sowie die

Purin- und Pyrimidinsynthese ausgeklammert und müssen an anderer Stelle behandelt werden.

Betrachtet man den Umfang, den der Protein-stoffwechsel, die damit zusammenhängenden Fragen der Ernährung und der Aminosäurenstoffwechsel in den gängigen Lehrbüchern einnehmen, so ergibt sich ein Anteil am Gesamtstoff, der zwischen 6,7 % und 8,4 % liegt. Dabei schwankt die absolute Stoffmenge bei den einzelnen Autoren je nach Ausführlichkeit des Lehrbuches beträchtlich.

Nach diesen Erhebungen kann man für dieses Kapitel einen Anteil von annähernd 7,5 % am Gesamtstoff für angemessen und wünschenswert halten. Letztlich wird diese Angabe erst nach einer Bearbeitung des Gesamtstoffes verbindlich gemacht werden können, da eine solche sicherlich neue Einschränkungen und Ausweitungen nötig erscheinen läßt.

Was die absolute Stoffmenge angeht, könnte man als Maß die innerhalb eines Studienjahres zur Verfügung stehende Zeit zugrunde legen. Wir sind bei den vorliegenden Programmen vorbehaltlos vom Stoff ausgegangen, die Zeit ist also in diesem Fall eine Abhängige der Stoffmenge.

Legt man die anfangs errechneten 7,5 % Anteil am Gesamtstoff zugrunde, so ergibt sich bei einer Gesamtzeit von 120 Stunden pro Studienjahr eine zur Verfügung stehende Zeit von neun Stunden.

Es müßte möglich sein, den Stoff in dieser Zeit zu bewältigen, was jedoch erst im Versuch erprobt werden kann.

Gliedert man den vorliegenden Stoff in die beiden großen Teile Protein-stoffwechsel und Ernährung einerseits und Aminosäurenstoffwechsel andererseits, so ergibt sich ein Anteil von 2,5 % für den Protein-stoffwechsel und die Ernährung und 5 % für den Aminosäurenstoffwechsel.

Durch dieses Verhältnis unterscheiden sich die beiden Programme stark von den meisten Lehrbüchern, bei denen man ein Verhältnis von 1,4 % zu 5,5 % oder gar 0,6 % zu 7,8 % finden kann. Das kommt dadurch zustande, daß die meisten Autoren den ernährungsphysiologischen Aspekten nur einen äußerst geringen oder gar keinen Platz einräumen, was unserer Meinung nach der medizinischen Bedeutung dieses Themas nicht gerecht wird.

Die Verknüpfung mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und das Zusammenspiel von Aminosäurenstoffwechsel mit Vitaminen und Hormonen wird aufgezeigt, jedoch ist eine genaue Kenntnis dieser Gebiete der Physiologischen Chemie keine Voraussetzung zum Verständnis.

Lüth, P.

"Lehren und Lernen in der Medizin"

1. Aufl.

Thieme Verlag, Stuttgart 1971

1. Einleitung
2. Verdauung
 - 2.1 Enzyme
 - 2.1.1 Endopeptidasen
 - 2.1.2 Exopeptidasen
 - 2.2 Denaturierung
 - 2.3 Sensibilisierung
3. Ausnutzung von Eiweiß
 - 3.1 nicht ausnutzbare Proteine
 - 3.2 Enzyminhibitoren
4. Resorption von Aminosäuren
 - 4.1 aktiver Transport von L - Aminosäuren
 - 4.2 Transportdefekte
 - 4.3 Rolle der Vitamine und Hormone
 - 4.4 Weg der Aminosäuren nach der Resorption
5. Dynamisches Gleichgewicht des Organismus
 - 5.1 Erneuerungsgeschwindigkeiten
 - 5.2 absoluter Eiweißumsatz
 - 5.3 Anabolismus, Katabolismus
6. Der Aminosäurenpool
 - 6.1 Zufluß und Abfluß
7. Generelle Stoffwechselwege
 - 7.1 Trennung der Aminogruppe vom Kohlenstoffskelett
 - 7.1.1 Stoffwechselwege des Ammoniaks
 - 7.1.2 Stoffwechselwege der α -Ketosäuren
8. Bedeutung des Stickstoffs
 - 8.1 Peptidbindung
 - 8.2 Stickstoffkonzentration im Protein
 - 8.3 Hinweis auf Ab- und Umbauprodukte
 - 8.4 Stickstoffzufuhr
 - 8.5 Stickstoffausscheidung
9. Stickstoffbilanz
 - 9.1 Definition
 - 9.2 ausgeglichene N - Bilanz
 - 9.2.1 Überschuß an Stickstoff
 - 9.2.2 verminderte Stickstoffzufuhr oberhalb des Bilanzminimums
 - 9.3 negative N - Bilanz

- 9.4 positive N - Bilanz
- 9.5 absolutes Stickstoffminimum
- A. Essentielle Aminosäuren
 - A.1 Definition
 - A.2 Deckung des Eiweißbedarfes mit essentiellen Aminosäuren
 - A.3 gleichzeitige Zufuhr aller essentiellen Aminosäuren
 - A.4 Relation der Aminosäuren untereinander, Abweichungen:
 - A.4.1 Toxizität
 - A.4.2 Antagonismen
 - A.4.3 Aminosäuren - Imbalanz
 - A.5 Liste der essentiellen Aminosäuren
- B. Biologische Wertigkeit der Proteine
 - B.1 Grundlage der experimentellen Bestimmung
 - B.2 Definition
 - B.3 Ergänzung von Proteinen
 - B.3.1 durch Proteinmischungen
 - B.3.2 durch Zulage der begrenzenden Aminosäure
 - B.4 Beispiel
- C. Wünschenswerte Höhe der Eiweißzufuhr
- D. Parenterale Ernährung
 - D.1 Diskussion der möglichen Eiweißnährlösungen
 - D.1.1 Blut- und Plasmatransfusionen
 - D.1.2 Eiweißhydrolysate, synthetische Aminosäurengemische
 - D.2 Gründe für eine langsame Infusion des Aminosäurengemisches
- E. Proteinsparende Mechanismen
- F. Proteinmangel
 - F.1 Symptome
 - F.2 Regeneration
- G. Einflüsse von Nahrungsfaktoren und Hormonen auf den Proteinstoffwechsel
 - G.1 anabole Faktoren
 - G.2 katabole Faktoren
- H. Multiple - choice - Fragen



Verdauung

Die Proteinmenge, die täglich im menschlichen Organismus verdaut wird, entstammt nur etwa zur Hälfte dem Nahrungseiweiß.

Die andere Hälfte, ungefähr 100 g/d, bildet das Sekreteiweiß, das vom Körper selbst aufgebaut wurde.

Nahrungs- und Sekreteiweiß werden im Magen und Dünndarm enzymatisch zu freien Aminosäuren abgebaut.

Zymogene

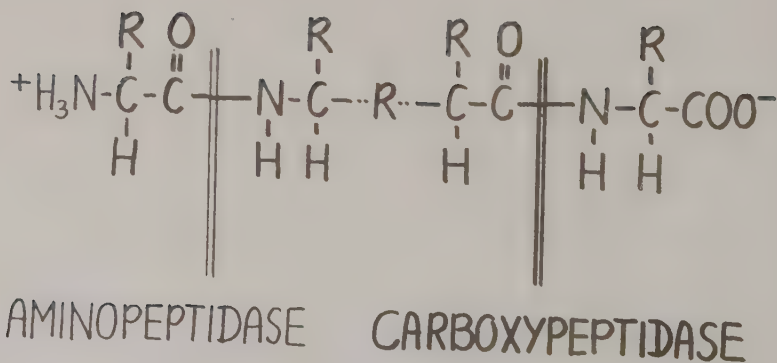
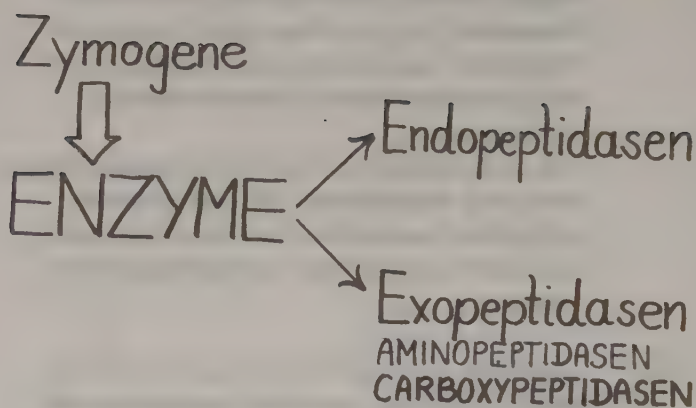


ENZYME

→ Endopeptidasen
PEPSIN, TRYPSIN,
CHYMOTRYPSIN

→ Exopeptidasen

- 2.1 Die bei der Eiweißverdauung beteiligten Enzyme werden fast alle in Form ihrer Zymogene, d.h. in Form ihrer inaktiven Vorstufen sezerniert, um den Organismus vor intrazellulärer Selbstverdauung zu schützen.
- Man unterscheidet zwischen Endopeptidasen, die eine Peptidkette in kleine Unter-einheiten aufspalten und Exopeptidasen, die die Peptidkette von den Enden her abbauen.
- 2.1.1 Zunächst greifen die Endopeptidase des Magens, Pepsin, und die Endopeptidasen der Bauchspeicheldrüse, Trypsin und Chymotrypsin, am Proteinmolekül an.
- Danach werden die so entstandenen Peptide durch die Exopeptidasen der Bauchspeicheldrüse und des Dünndarms weiter zerlegt.



2.1.2

Diese Exopeptidasen unterteilt man in Carboxypeptidasen und Aminopeptidasen.

Die Carboxypeptidase spaltet die der freien Carboxylgruppe benachbarte Peptidbindung.

Die Aminopeptidase greift an der Peptidbindung an, die auf die freie Aminogruppe folgt.

Kleine Bruchstücke wie Dipeptide werden nicht von Exopeptidasen angegriffen, sondern durch Dipeptidasen in zwei freie Aminosäuren zerlegt.

HITZE



EIWEISS → DENATURIERUNG → ERLEICHTERTE
VERDAUUNG → AS



MAGENSÄURE

- 2.2 Erleichtert wird die Verdauung auch durch die Denaturierung des Eiweißes, die 1. durch die Hitze bei der Zubereitung des Nahrungseiweißes und 2. durch das saure Milieu des Magens eintritt.

Denaturiertes Protein ist enzymatisch leichter angreifbar.

- 2.3 Normalerweise gelangt so über den Verdauungsweg kein intaktes, artfremdes Protein in den Körper, das dort die Bildung spezifischer Antikörper und somit eine Sensibilisierung bewirken könnte.

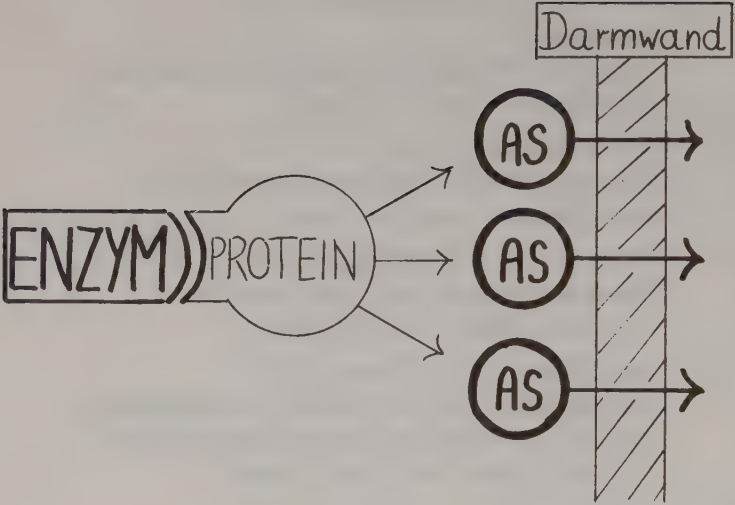
Wenn bei einem Neugeborenen mit einem vorübergehenden Defekt des Magen-Darm-Traktes einmalig ganze Proteinmoleküle resorbiert werden, kann das zu einer lebenslänglichen Unverträglichkeit z.B. des Milcheiweißes führen.

Ad 2) Prüfen Sie bitte, ob Sie die folgende Frage beantworten können:

In welche zwei große Gruppen unterteilt man die eiweißspaltenden Enzyme ?

Literatur

2. Nasset, E.S. u. Jin Soon Ju
 "Mixture of Endogenous and Exogenous Protein in the Alimentary Tract"
 J. Nutrit. 74, 461 (1961)
- 2.1 Bergmann, M.
 "A Classification of Proteolytic Enzymes"
 Adv. Enzymol. 2, 49 (1942)
- 2.1.1 Smith, E.L.
 "The Specificity of Certain Peptidases"
 Adv. Enzymol. 12, 191 (1951)
- 2.1.2 Hofmann, K. u. Bergmann, M.
 "The Specificity of Carboxypeptidase"
 J. Biol. Chem. 134, 225 (1940)
- Smith, E.L. u. Polglase, W.J.
 "The Specificity of Leucin-Amino-peptidase.
 II Optical and Side - Chain Specificity"
 J. Biol. Chem. 180, 1209 (1949)
- 2.2 Melnick, D. u. Oser, B.L.
 "The Influence of Heat - Processing on the Functional and Nutritive Properties of Protein"
 Food Technol. 3, 57 (1949)
- Kauzmann, W. u.a.
 "The Kinetics of Protein Denaturation I - V"
 J. Am. Chem. Soc. 75, 5139 (1953)

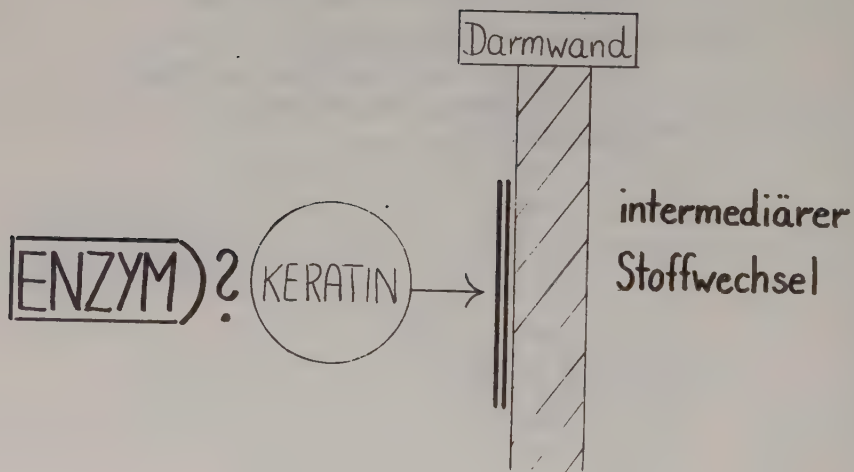


3.

Ausnutzung von Eiweiß

Da der Darm normalerweise nur freie Aminosäuren resorbieren kann, ist die enzymatische Spaltung zu Aminosäuren auch die erste Voraussetzung für die Ausnutzung des Nahrungseiweißes.

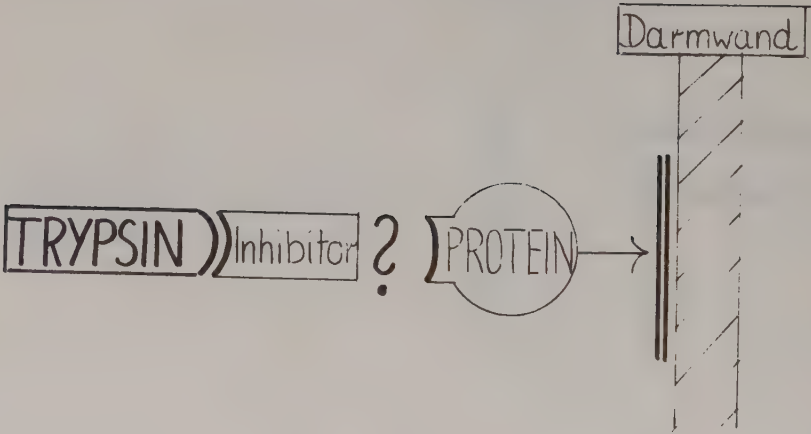
Ausnutzbar ist nämlich nur der Teil der Nahrung, der resorbiert und dann im intermediären Stoffwechsel verarbeitet werden kann.



3.1

Proteine, die enzymatisch nicht angreifbar sind, eignen sich so nicht als Nahrungseweiß.

Ein Beispiel hierfür ist das Protein Keratin, das im menschlichen Verdauungstrakt nicht zu Aminosäuren abgebaut werden kann und so keinen Nährwert hat.



3.2

Die Ausnutzbarkeit eines Proteins wird auch durch das Vorhandensein von Enzyminhibitoren beeinflusst.

So ist z.B. im Eiklar des rohen Hühner-eies oder in ungekochten Leguminosen ein die Endopeptidase Trypsin hemmender Stoff enthalten.

Dieser Inhibitor reagiert mit Trypsin zu einem Komplex und hebt damit die enzymatische Funktion der Endopeptidase auf.

Da Trypsin so bei der Eiweißverdauung ausfällt, ist die Ausnutzbarkeit und dadurch auch der Nährwert des Nahrungs-proteins erheblich vermindert.

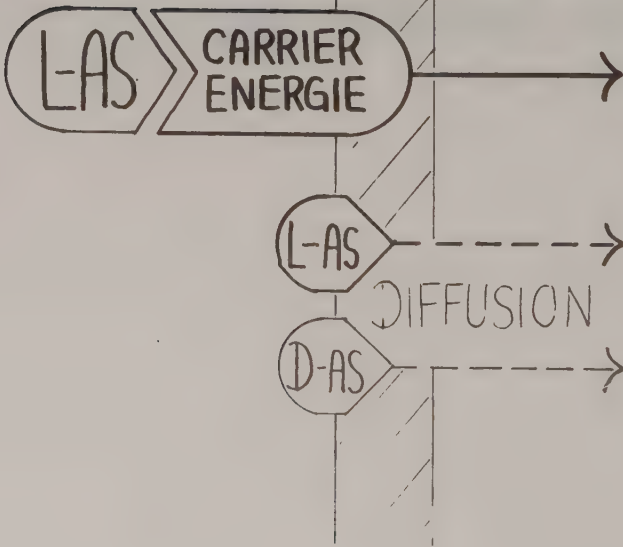
Ad 3) Eine Frage zur Selbstkontrolle:

Welche beiden Voraussetzungen müssen erfüllt sein, wenn ein Protein für den menschlichen Organismus voll ausnutzbar sein soll ?

Literatur

3. Lang, K.
3.1 "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., S. 190
D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1970
3.2 Vogel, R., Trauthold, I. u. Werle, E.
"Natürliche Proteinase-Inhibitoren"
Thieme Verlag, Stuttgart 1966
Liener, I.E. u. Fevold, H.L.
"The Effect of the Soybean Trypsin
Inhibitor on the Enzymatic Release
of Amino Acids from Autoclaved
Soybean Meal"
Arch. Biochem. 21, 395 (1949)

Darmwand
Zellwand
Nierentubulus

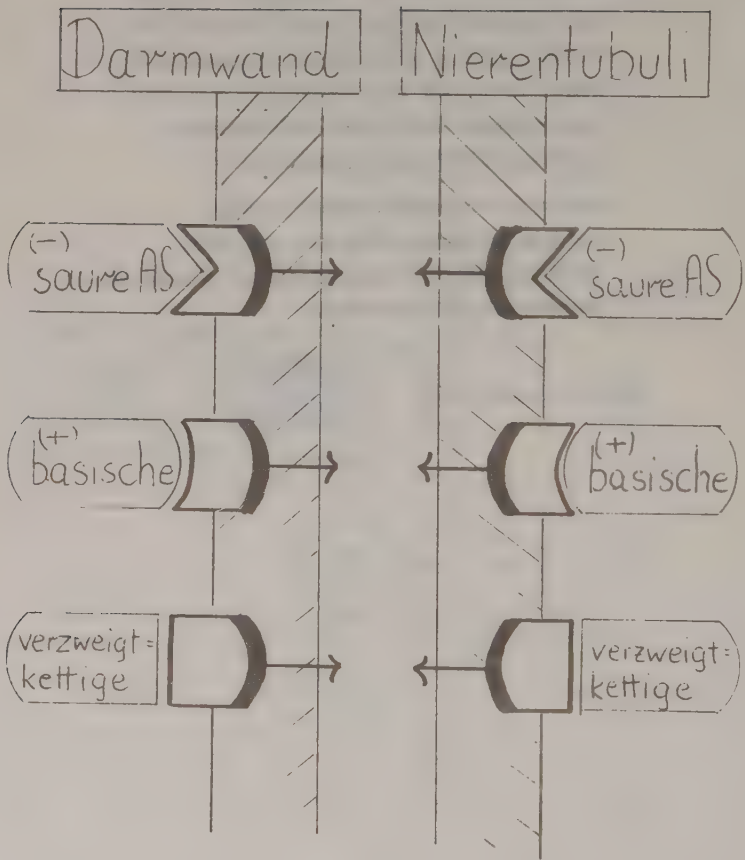


4.

Resorption von Aminosäuren

Die Resorption der L - Aminosäuren im Dünndarm, ihre Aufnahme aus der extrazellulären Flüssigkeit durch das Gewebe und ihre Rückresorption in der Niere geschieht hauptsächlich durch aktiven Transport, d.h., die Resorption ist an einen energieliefernden Prozeß gebunden.

Nur in geringem Ausmaß können L - Aminosäuren wie die selten vorkommenden D - Aminosäuren durch die Darmwand diffundieren.



RESORPTION RÜCKRESORPTION

4.1

Bei dem aktiven Transport der L - Aminosäuren scheint es verschiedene Transportmechanismen für die strukturell verwandten Aminosäurengruppen zu geben.

So postuliert man z.B. einen speziellen Transportmechanismus für saure Aminosäuren, einen anderen für basische und wieder einen anderen für verzweigtkettige Aminosäuren.

Für die Resorption im Darm und für die Rückresorption in der Niere gelten die gleichen Transportmechanismen.

Darmwand:

Nierentubuli:

BASISCHE
L-AS

?

?

BASISCHE
L-AS



RESORPTIONS
STÖRUNG

RÜCKRESORPTIONS
STÖRUNG

4.2

Diese Annahmen werden durch bestimmte Krankheitsbilder erhärtet.

So tritt bei manchen angeborenen Krankheiten, z.B. der Cystinurie, nicht nur ein Transportdefekt für eine einzige Aminosäure auf, sondern die Störung betrifft eine ganze Gruppe von Aminosäuren.

Auch beschränkt sich dieser Transportdefekt nicht nur auf die intestinale Resorption, sondern manifestiert sich auch als Rückresorptionsstörung der Niere.

HORMONE



AMINOSÄURENTTRANSPORT



VITAMINE

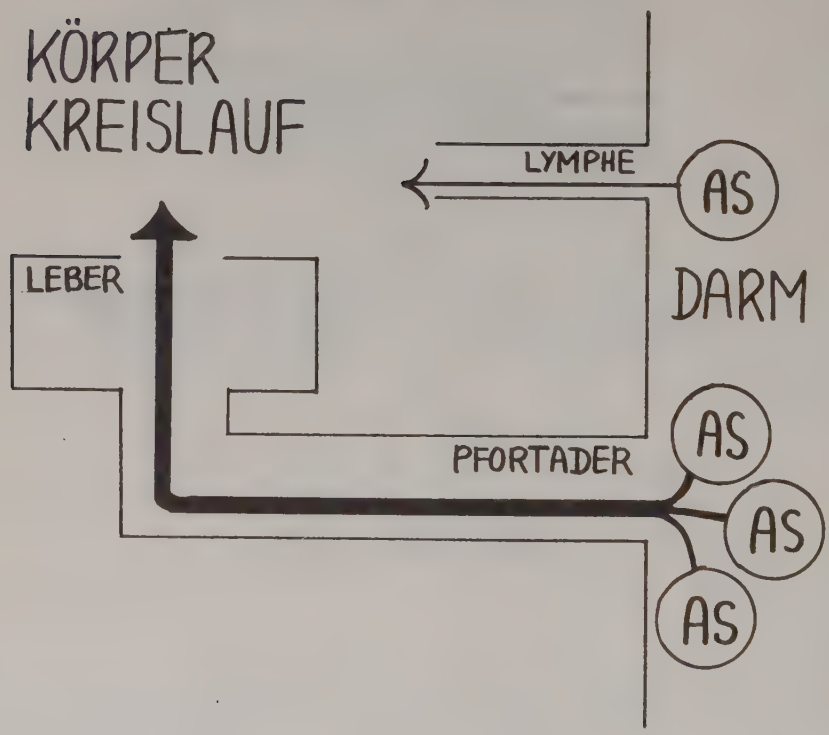
4.3

Beim Aminosäuretransport spielen auch Vitamine und Hormone eine Rolle.

Bei Mangel an dem Vitamin Pyridoxin verläuft der Transport unvollständig.

Von einigen Hormonen weiß man, daß sie die Aminosäureaufnahme bevorzugt in bestimmte Gewebe veranlassen.

KÖRPER KREISLAUF



4.4

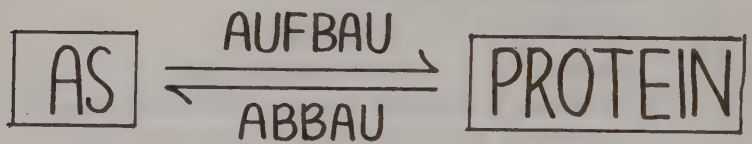
Nach ihrer Resorption im Dünndarm werden die Aminosäuren hauptsächlich dem Pfortaderkreislauf und nur zu einem kleinen Teil über die Lymphgefäße direkt dem Körperkreislauf zugeleitet.

Ad 4) Versuchen Sie bitte das Krankheitsbild
zu beschreiben, das durch einen Transport-
defekt bei der Aminosäurenresorption
entsteht.

Literatur

4. Heinz, E.
 "Transport through Biological Membranes"
 Ann. Rev. Physiol. 29, 21 (1967)
- Gibson, Q.H. u. Wiseman, G.
 "Selective Absorption of Stereo-isomers
 of Amino-acids from Loops of the Small
 Intestine of the Rat"
 Biochem. J. 48, 426 (1951)
- 4.1 Oxender, D.L. u. Christensen, H.N.
 "Distinct Mediating Systems for the Transport
 of Neutral Amino Acids by the Ehrlich Cell"
 J. Biol. Chem. 238, 3686 (1963)
- Chase, B.W. u. Lewis, H.B.
 "Comparative Studies of the Metabolism
 of Amino Acids
 VI The Rate of Absorption of Leucine,
 Valine and their Isomers from the
 Gastrointestinal Tract of the White Rat"
 J. Biol. Chem. 106, 315 (1934)
- 4.2 Milne, M.D., Asator, A. u. Loughbridge, L.W.
 "Hartnup Disease and Cystinuria"
 Lancet I, 51 (1961)
- Rosenberg, L.E., Durant, J.L. u. Holland, J.M.
 "Intestinal Absorption and Renal Extraction
 of Cystine and Cysteine in Cystinuria"
 New Eng. J. Med. 273, 1239 (1965)
- 4.3 Jacobs, F.A., Flaa, R.C. u. Belk, W.F.
 "Pyridoxal Phosphate Requirement for
 Intestinal Absorption of L-Tyrosine"
 J. Biol. Chem. 235, 3224 (1960)
- Noall, M.W., Riggs, T.R., Wilker, L.M. u.
 Christensen, H.N.
 "Endocrine Control of Amino Acid Transfer"
 Science 126, 1002 (1957)

FLIESSGLEICHGEWICHT



5.

Dynamisches Gleichgewicht des Organismus

Durch den Gebrauch von schwerem Stickstoff konnte man nachweisen, daß sich der Proteinstoffwechsel des Körpers immer in einem Fließgleichgewicht befindet, d.h., es wird Organ- und Gewebeeiweiß abgebaut, aber durch Protein in gleicher Menge wieder synthetisiert.

Die Eiweißanteile der verschiedenen Organe und Gewebe werden allerdings unterschiedlich schnell abgebaut und durch neues Protein ersetzt.

BEISPIELE FÜR ERNEUERUNGS- GESCHWINDIGKEITEN

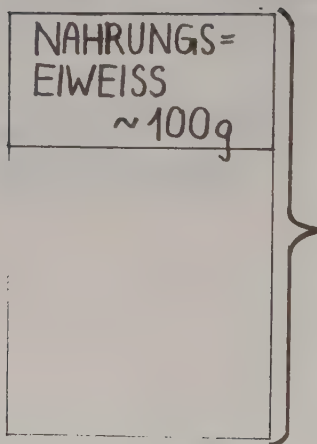
LEBERPROTEIN
HÄMOGLOBIN

10 TAGE
100 TAGE

5.1

So läßt sich für jedes Gewebe eine Erneuerungsgeschwindigkeit angeben.

Der Proteinanteil des Leberparenchyms ist z.B. alle 10 Tage vollständig erneuert, während die Erneuerungszeit des Hämoglobins mit der Lebensdauer eines Erythrozyten übereinstimmt und etwa 100 Tage beträgt.



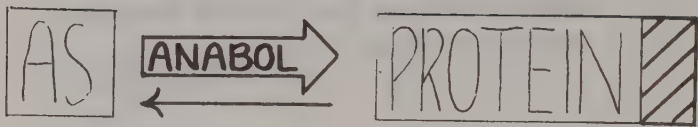
ABSOLUTER
EIWEISSUMSATZ
200-400g/Tag

5.2

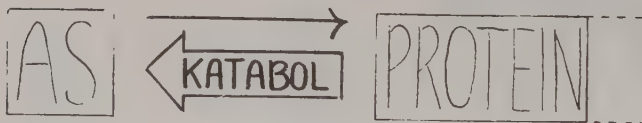
Dieses Fließgleichgewicht, das auch als dynamisches Gleichgewicht bezeichnet wird, spielt bei den Überlegungen zum absoluten Eiweißumsatz eine Rolle.

Nur so wird es nämlich verständlich, daß, obwohl weniger als 100 g Protein mit der Nahrung zugeführt werden müssen, täglich 200 bis 400 g Eiweiß im Körper umgesetzt werden.

WACHSTUM:



KRANKHEIT, HUNGER:



5.3

Überwiegen, wie beim heranwachsenden Organismus, die anabolen die katabolen Reaktionen (der Eiweißaufbau also den Eiweißabbau), so entsteht neues Gewebe.

Das umgekehrte Verhältnis tritt bei manchen Krankheiten und bei Hungerzuständen auf.

Dort überwiegt der Eiweißabbau den Eiweißaufbau, die Stoffwechsellage ist katabol, und Gewebe wird abgebaut.

Ad 5) Prüfen Sie bitte, ob Sie die folgenden Fragen beantworten können:

Wann tritt eine katabole Stoffwechsellaufnahme auf und durch was ist eine katabole Stoffwechsellaufnahme charakterisiert ?

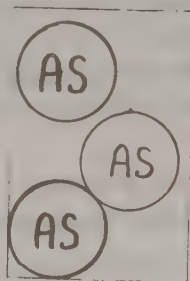
Literatur

5. Schoenheimer, R.
 "The Dynamic State of Body Constituents"
 Kap. II u. III
 Havard Univ. Press, Cambridge,
 Massachusetts 1942
- Eagle, H., Piez, K.A., Fleischman, R.
 u. Oyama, U.I.
 "Protein Turnover in Mammalian Cell Cultures"
 J. Biol. Chem. 234, 592 (1959)
- 5.1 Maurer, W.
 in "Dynamik des Eiweißes"
 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960, S.1
- Shemin, D. u. Rittenberg, D.
 "The Life Span of the Human Red Blood Cell"
 J. Biol. Chem. 166, 627 (1946)

ENDOGENE AS EXOGENE AS

EIWEISSABBAU →

AS-SYNTHESE →



← NAHRUNGS-AS

6.

Der Aminosäurenpool

Die Aminosäuren, die durch den Eiweißabbau frei werden oder im Körper selbst synthetisiert werden, bezeichnet man als " endogene " Aminosäuren.

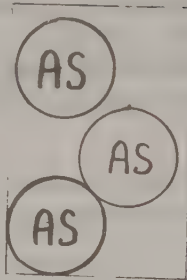
Diese endogenen Aminosäuren sind in einem dauernden Zustand der Bewegung und werden laufend mit den Nahrungsamino-säuren, den " exogenen " Aminosäuren, durchmischt.

ENDOGENE AS

EXOGENE AS

EIWEISSABBAU →

AS-SYNTHESE →



← NAHRUNGS-AS

6. Der Aminosäurenpool

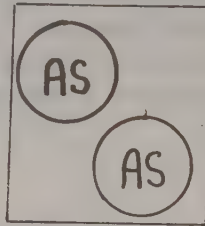
Die Aminosäuren, die durch den Eiweißabbau frei werden oder im Körper selbst synthetisiert werden, bezeichnet man als " endogene " Aminosäuren.

Diese endogenen Aminosäuren sind in einem dauernden Zustand der Bewegung und werden laufend mit den Nahrungsaminosäuren, den " exogenen " Aminosäuren, durchmischt.

PROTEINSYNTHESE

ENDOGENE AS

EIWEISSABBAU →
AS-SYNTHESE →



EXOGENE AS

← NAHRUNGS-AS

↓
ABBAU

↓
SPEZIALVERWENDUNGEN

6.1

Aus dieser Mischung werden Aminosäuren zur Proteinbiosynthese und für Spezialverwendungen entnommen, andere Aminosäuren werden entnommen und abgebaut.

Diese Mischung stellt einen Abfluß für die katabolen und einen Zufluß für die anabolen Reaktionen dar und bildet so ein Aminosäurenreservoir, einen Aminosäurenpool.

Der Aminosäurenpool ist das Musterlager von freien Aminosäuren für den Körper und liegt in der Größenordnung von 20 bis 30 g.

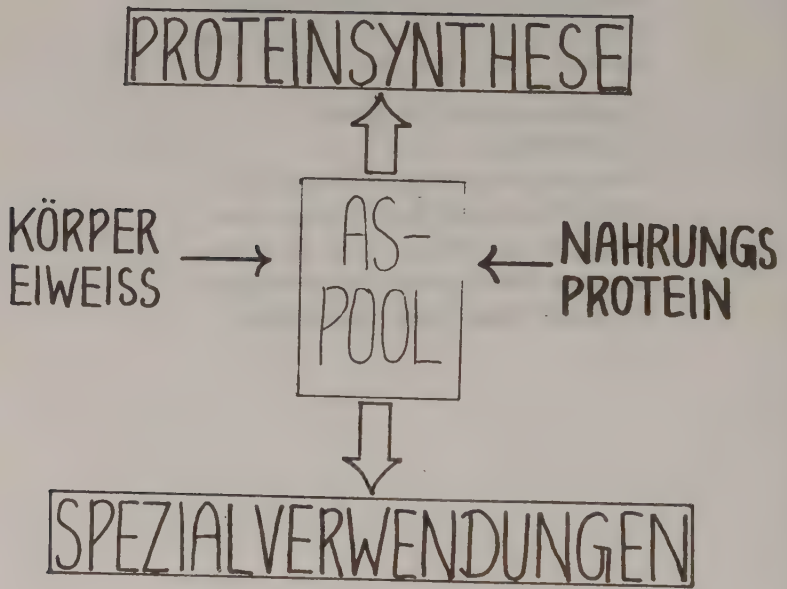
Ad 6)

Eine Frage zur Selbstkontrolle:

Woher stammen die Aminosäuren im
Aminosäurenpool ?

Literatur

6. Schoenheimer, R. u. Rittenberg, D.
6.1 "The Study of Intermediary Metabolism
of Animal with the Aid of Isotopes"
Physiol. Rev. 20, 218 (1940)
- Schoenheimer, R., Ratner, S.
u. Rittenberg, D.
"Studies in Protein Metabolism:
X The Metabolic Activity of Body
Proteins Investigated with L(-) -
Leucine Containing Two Isotopes"
J. Biol. Chem. 130, 703 (1939)



7.

Generelle Stoffwechselwege

Körper- und Nahrungsproteine werden also zu freien Aminosäuren abgebaut, die in den pool gelangen.

Da die Synthese des Körpereiwisses mit anderen Verwendungsmöglichkeiten für Aminosäuren in Konkurrenz steht, kann man nicht erwarten, daß die Aminosäurezusammensetzung der Körperproteine widerspiegelt.

SPEZIALVERWENDUNGEN
PROTEINSYNTHESE



AS-
POOL



NH_3

α -KETOSÄURE

7.1

Die Stoffwechselwege der einzelnen Aminosäuren vom pool aus werden später im Kapitel " Aminosäurenstoffwechsel " behandelt.

Allgemein lassen sich aber schon folgende generellen Stoffwechselwege angeben:

Die meisten Stoffwechselreaktionen der Aminosäuren werden durch die Trennung der stickstoffhaltigen Gruppe vom Kohlenstoffskelett eingeleitet.

Dabei entsteht Ammoniak und eine der Aminosäure entsprechende α -Ketosaure.

[SPEZIALVERWENDUNGEN
[PROTEINSYNTHESE]



AS-
POOL



NH_3

α -KETOSÄURE

GLUTAMIN
BILDUNG



HARNSTOFF

7.1.1

Der Ammoniak wird in der Leber
im Harnstoffzyklus zu Harnstoff
umgewandelt oder sonst durch
Glutaminbildung entgiftet.

AS-
POOL



NH_3

GLUTAMIN
BILDUNG



FARNSTOFF

α -KETOSÄURE

KH u.
ZWISCHEN
STUFEN

FETTSÄUREN u.
ZWISCHEN
STUFEN



CO_2

H_2O

7.1.2

Die α -Ketosäuren sind entweder glukoplastisch, d.h. sie bilden Kohlenhydrate, oder sie sind ketoplastisch, d.h. sie können Ketonkörper bilden.

α -Ketosäuren können aber auch vollständig zu CO_2 und H_2O oxydiert werden.

Näheres dazu wird im allgemeinen Teil des Kapitels "Aminosäurenstoffwechsel" besprochen.

Ad 7)

Formulieren Sie bitte selbst
die Antwort auf folgende Frage:

Mit welcher Reaktion beginnt der
Stoffwechsel der meisten Aminosäuren
im Organismus ?

Literatur

7.1.1

Meister, A.

"Metabolism of the Amino Group"

in "Biochemistry of the Amino Acids"

Bd. I, 2. Aufl., S. 283

Academic Press, New York, London 1965

7.1.2

Meister, A.

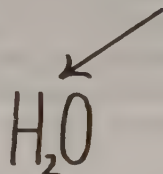
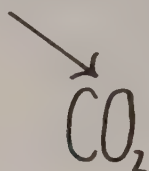
"Metabolism of the Carbon Chain"

in "Biochemistry of the Amino Acids"

Bd. I, 2. Aufl., S. 293

Academic Press, New York, London 1965

KOHLENSTOFFSKELETT- $\boxed{\text{N}}\text{H}_2$

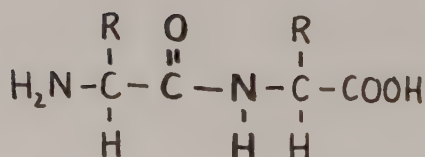
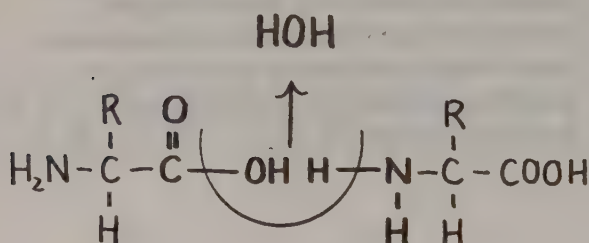


8.

Bedeutung des Stickstoffs

Da das Kohlenstoffskelett der Aminosäuren als Endabbaustufen CO_2 und H_2O ergibt und sich also nicht von den Stoffwechselprodukten des Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechsels unterscheidet, bleibt als besonderes Merkmal der Proteine der Stickstoff.

ENTSTEHUNG DER PEPTIDBINDUNG



PEPTIDBINDUNG

- 8.1 Stickstoff ist wesentlich an der für Proteine charakteristischen Peptidbindung beteiligt, die durch Kondensation einer Amino- und einer Carboxylgruppe entsteht. So muß jede kleinste Untereinheit des Eiweißmoleküls diese beiden Gruppen enthalten.
- 8.2 Das bedingt die hohe Konzentration des Stickstoffs von 16 % im Protein.
- 8.3 Weiterhin ist der Eiweißstickstoff auch wegen seiner Ab- und Umbauprodukte von großer Bedeutung. Als Beispiel sei an dieser Stelle nur der Harnstoff genannt.

STICKSTOFFZUFUHR

	PROTEIN 80%
--	-------------

STICKSTOFFAUSSCHIEDUNG

↳	HARNSTOFF 85%
---	---------------

8.4 Das Protein ist die wichtigste Stickstoffquelle für den Menschen, denn außer im Eiweiß kommt Stickstoff nur noch in relativ geringer Konzentration in der Nahrung vor. So stammen 80 % der täglich zugeführten Stickstoffmenge aus dem Eiweiß.

8.5 Ausgeschieden wird der organisch gebundene Stickstoff beim Menschen zu 85 % in Form des Harnstoffs.

Ad 8) Prüfen Sie bitte, ob Sie folgende Frage beantworten können:

Warum ist der Stickstoffstoffwechsel charakteristisch für den Proteinstoffwechsel ?

N-BILANZ =

N-AUFNAHME - N-AUSSCHIEDUNG

9. Stickstoffbilanz

Da also der meiste Stickstoff als Protein aufgenommen und als Proteinstoffwechselprodukt wieder ausgeschieden wird, kann man von dem Stickstoffstoffwechsel auf den Proteinstoffwechsel schließen.

Eine charakteristische Größe für den Stickstoffstoffwechsel ist die Stickstoffbilanz.

- 9.1 Die Stickstoffbilanz ist definiert als die Differenz zwischen Stickstoffaufnahme mit der Nahrung und der Stickstoffausscheidung, wobei praktisch nur Urin und Faeces berücksichtigt werden.

AUSGEGLICHENE N-BILANZ

$$\boxed{\text{N-AUFNAHME}} = \boxed{\text{N-AUSSCHIEDUNG}}$$

$$\boxed{\text{N-AUFNAHME}} - \boxed{\text{N-AUSSCHIEDUNG}} = 0$$

9.2

Eine ausgeglichene Stickstoffbilanz liegt dann vor, wenn Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung gleich groß sind.

Die Differenz zwischen Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung ist also bei einer ausgeglichenen Stickstoffbilanz gleich Null.

AUSGEGLICHENE N-BILANZ BEI ERHÖHTER N-AUFNAHME :

ERHÖHTE
N-AUFNAHME



ERHÖHTE
N-AUSSCHIEDUNG

ERHÖHTE
N-AUFNAHME

-

ERHÖHTE
N-AUSSCHIEDUNG

=0

9.2.1 Überschuß an Stickstoff führt beim ausgewachsenen Organismus nicht zu einer Speicherung wie bei den Kohlenhydraten oder Fetten, sondern steigert den Stickstoffumsatz und verschiebt das Gleichgewicht auf eine etwas höhere Stufe.

Mit der Stickstoffaufnahme wird so auch die Stickstoffausscheidung erhöht, und die Differenz zwischen beiden ist wiederum gleich Null.

Daraus kann man ablesen, daß auch bei Stickstoffüberschuß eine ausgeglichene Stickstoffbilanz vorliegt und daß nur das Gleichgewicht zwischen Stickstoffaufnahme und Ausscheidung auf ein höheres Niveau eingestellt wurde.

AUSGEGLICHENE N-BILANZ BEI VERMINDERTER N-AUFNAHME

(OBERHALB DES BILANZMINIMUMS):

N- ERNIEDRIGTE
AUFNAHME



N- ERNIEDRIGTE
AUSSCHIEDUNG

N- ERNIEDRIGTE
AUFNAHME

-

N- ERNIEDRIGTE
AUSSCHIEDUNG

= 0

9.2.2 Ebenso läßt sich das Gleichgewicht bei verminderter Stickstoffzufuhr bis zu einer unteren Grenze, dem " Bilanzminimum ", auf eine niedrigere Stufe einregeln.

Die ausgeglichene Stickstoffbilanz oberhalb dieser Grenze wird dadurch erreicht, daß im gleichen Maße, wie die Zufuhr vermindert ist, auch die Stickstoffausscheidung verringert wird.

NEGATIVE N-BILANZ BEI
VERMINDERTER N-AUFNAHME

(UNTERHALB DES BILANZMINIMUMS):

NOCH WEITER
ERNIEDRIGTE
N-AUFNAHME

=

ERNIEDRIGTE
N-AUSSCHIEDUNG

 = NEG. WERT

9.3

Wird die Stickstoffaufnahme noch weiter vermindert und das " Bilanzminimum " unterschritten, überwiegt schließlich die Stickstoffausscheidung die Stickstoffzufuhr.

Die Differenz zwischen Aufnahme und Ausscheidung ergibt einen negativen Wert, d.h., der Organismus gerät in eine negative Stickstoffbilanz.

Negative Stickstoffbilanzen treten z.B. bei Fastenkuren, Krankheiten des Magen-Darm-Traktes und Tumorkrankheiten mit hohen Gewebsabbauraten auf.

POSITIVE N-BILANZ :

N-AUFNAHME

- N-AUSSCHIEDUNG = POS. WERT

9.4

Eine positive Stickstoffbilanz kann z.B. während des Wachstums und der Rekonvaleszenz eintreten.

Dabei wird das mit der Nahrung aufgenommene Protein in Form von körpereigenem Eiweiß im Organismus retiniert und weniger Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen wurde.

ABSOLUTES N-MINIMUM:

KEINE N-AUFNAHME $\Rightarrow$ $N\text{-AUSSCHIEDUNG} \hat{=}$
"ABS. N-MINIMUM"

9.5

Die Stickstoffausscheidung sinkt auch bei eiweißfreier Kost nie auf Null ab; denn im Körper wird weiter Protein umgesetzt.

Man bezeichnet diese geringstmögliche Stickstoffausscheidung als das " absolute Stickstoffminimum ".

Zahlenmäßig beträgt es 35 mg N pro kg Körpergewicht und Tag, also für den erwachsenen Menschen 2,4 g Stickstoff täglich, das sind 0,12 % seines Gesamtstickstoffs.

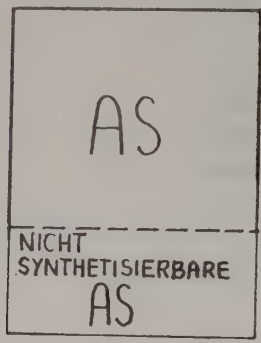
Ad 9) Versuchen Sie bitte, folgende Frage zu beantworten:

Bis zu welcher Grenze kann man die Eiweiß-
(und damit auch die Stickstoffzufuhr)
vermindern, ohne daß der Körper in eine
negative Stickstoffbilanz gerät ?

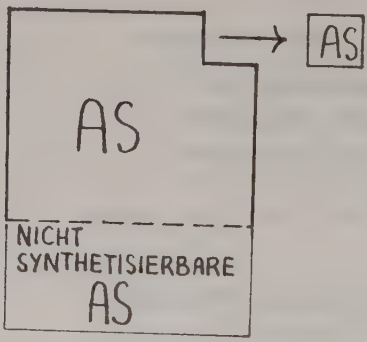
Literatur

- 8.
9. Mc Lester, J.S.
- 9.1 "Nitrogen Balance"
- 9.2 in "Nutrition and Diet in Health
- 9.3 and Disease"
- 9.4 3. Aufl., S. 33
- W.B. Saunders Comp., Philadelphia
- und London 1940
- Lang, K.
- "Die N - Bilanz"
- in "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., S. 193
- D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1970
- 9.1 Atwater, W.O. u. Langworthy, C.F.
- "A Digest of Metabolism Experiments
- in Which the Balance of Income and
- Outgo Was Determined"
- U.S. Dept. Agr. Exp. Sta. Bull. 45 (1897)
- 9.5 Smith, M.
- "Minimum Endogenous Nitrogen Metabolism"
- J. Biol. Chem. 68, 15 (1926)
- Deuel, H.J., Jr., Sandiford, K.
- u. Boothby, W.M.
- "Study of Nitrogen Minimum,
- Effect of Sixty - Three Days of Protein - Free
- Diet on Nitrogen Partition Products in Urine
- and on Heat Production"
- J. Biol. Chem. 76, 391 (1928)

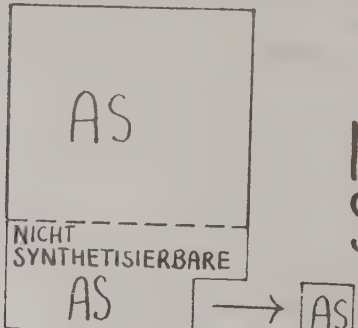
AS-GEMISCHE ZUR DECKUNG DES 'EIWEISSBEDARFES'



NACH ELIMINATION EINER AS



NACH ELIMINATION EINER VOM ORGANIS=
MUS NICHT SYNTHETISIERBAREN AS



MANGEL
SYMPTOME

A

Essentielle Aminosäuren

Da man das Protein der Nahrung durch Aminosäurengemische ersetzen kann, ist der Eiweißbedarf des Menschen eigentlich ein Bedarf an Aminosäuren.

Bei der Elimination einzelner Aminosäuren aus einer sonst vollständigen Nahrung fand man heraus, daß der Organismus gut ohne einige Aminosäuren, ohne andere aber nicht auskommen konnte.

Man schloß daraus, daß diese Aminosäuren, die unbedingt mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, nicht vom Körper synthetisiert werden können.

DEFINITION EINER ESSENTIELLEN AMINOSÄURE

Als "ESSENTIELL" bezeichnet
man eine Aminosäure,
die vom Organismus nicht
(aus den normalerweise in
der Nahrung vorhandenen
Substanzen)
in der dem physiologischen
Bedarf angepaßten Menge
synthetisiert werden kann .

A.1

Als " essentiell " bezeichnet man also eine Aminosäure, die vom Organismus nicht aus den normalerweise in der Nahrung vorhandenen Substanzen in der dem physiologischen Bedarf angepaßten Menge synthetisiert werden kann.

(Der Zusatz: " aus den normalerweise in der Nahrung vorhandenen Substanzen " steht in der Definition, weil alle Aminosäuren durch ihre korrespondierenden α - Ketosäuren vorgegeben werden können, diese aber normalerweise nicht in der Nahrung auftauchen.)

Der physiologische Bedarf wird in der Versuchsanordnung von

- a) optimalem Wachstum in der Jugend oder
- b) der Erhaltung einer ausgeglichenen Stickstoffbilanz beim Erwachsenen abgeleitet.

VOLLWERTIGE NAHRUNG

KH + FETT +

ESSENTIELLE AS



KH + FETT +

ESSENTIELLE AS

 +

NICHT ESSENTIELLE AS

A.2

Bei vollwertiger Nahrung in Bezug auf Kohlenhydrate und Fett kann der Eiweiß- bzw. Aminosäurenbedarf des Organismus allein durch essentielle Aminosäuren gedeckt werden.

Allerdings ist der Bedarf an essentiellen Aminosäuren dann größer als bei einer Nahrung, in der essentielle und nichtessentielle Aminosäuren vorliegen. Das erklärt sich dadurch, daß, wenn nur essentielle Aminosäuren zugeführt werden, ein beträchtlicher Teil der essentiellen Aminosäuren dazu benutzt wird, die fehlenden nichtessentiellen Aminosäuren zu synthetisieren.

8.⁰⁰ UHR

12.⁰⁰ UHR

GRUPPE DER
ESS. AS

1	2	3	4
5	6	7	8

1	2	3	4
5	6	7	



VOLL =
WERTIG

8

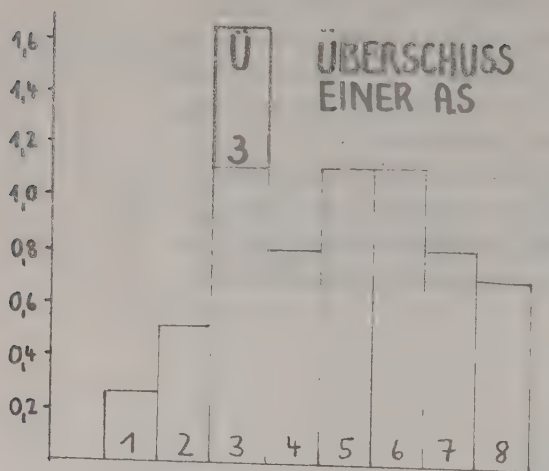
KEIN
NÄHRWERT

A. 3

Weiterhin ist interessant, daß die ganze Gruppe der essentiellen Aminosäuren dem Organismus zugleich angeboten werden muß, da das Aminosäurenreservoir sehr klein ist und die Proteinbiosynthese nur ablaufen kann, wenn alle als Bausteine fungierenden Aminosäuren vorliegen.

Wenn eine einzige aus dem Gemisch entfernt und später als die übrigen Aminosäuren zugeführt wird, geht der Nährwert des Aminosäurengemisches verloren.

TOXIZITÄT



PATH.-
ANAT.
VERÄNDERUNG

A.4

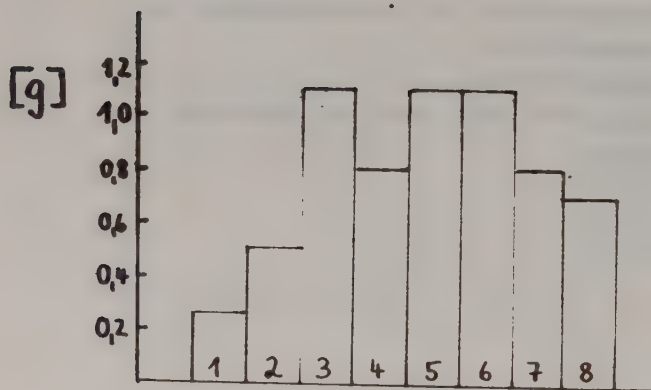
Experimentelle Erfahrungen zeigen auch, daß bei der Zufuhr von Aminosäuren bestimmte Relationen der Aminosäuren untereinander eingehalten werden müssen.

Für eine Spezies ist diese Relation ziemlich konstant.

Sie entspricht aber nicht, wie früher vermutet wurde, der Zusammensetzung der Körperproteine.

Stärkere Abweichungen von diesen Relationen können sich folgendermaßen äußern:

RELATIONEN DER 8 ESSENTIELLEN AMINOSÄUREN UNTEREINANDER



(AM BEISPIEL DER TÄGL. MINDESTZUFUHR
FÜR MÄNNER)

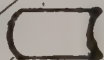
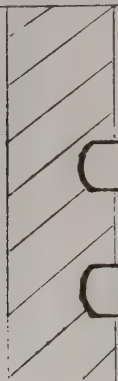
A.4.1

1.) in toxischer Wirkung

Von einer toxischen Wirkung spricht man dann, wenn die Zulage einer Aminosäure zur vollständigen Nahrung pathologisch - anatomische Veränderungen bewirkt.

ANTAGONISMEN

DARMWAND
ZELLWAND
NIERENTUBULUS



AS (a)



AS (a)

AS (a)

AS (a)

AS (a)

AS (b)

VERWERTUNG
GESTÖRT

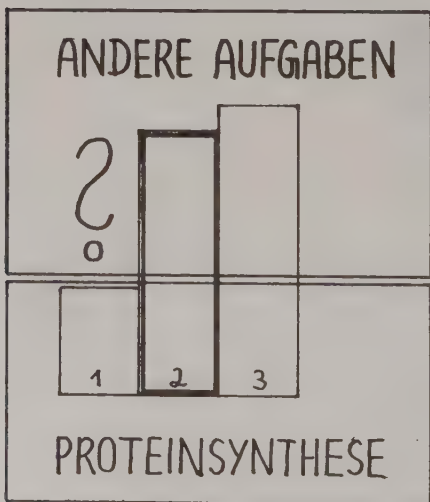
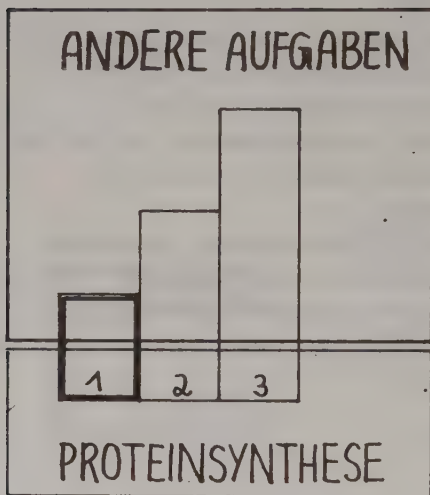
A.4.2 Verschiebungen der Relationen der
 einzelnen Aminosäuren in der Nahrung
 können

2.) Antagonismen
hervorrufen.

Unter den strukturell verwandten
Aminosäuren besteht eine Konkurrenz
um das Transportsystem bei der
Resorption, der Aufnahme in die Zellen,
sowie der Rückresorption aus den
Nierentubuli.

Durch den Überschuß einer Aminosäure
kann so, bei sonst optimaler Ernährung,
die Verwertung anderer Aminosäuren
so gestört werden, daß Mangelerscheinungen
auftreten.

IMBALANZ



IMBALANZ

A.4.3

Eine weitere Art der Störung wäre
3.) die Aminosäuren-Imbalanz.

Der Nährwert eines Proteins wird hauptsächlich durch die essentielle Aminosäure begrenzt, die in geringster Konzentration vorliegt.

Die Konzentration dieser Aminosäure beeinflusst nun die Intensität des Stoffwechsels, d.h., es wird immer nur so viel für die Neusynthese von Geweben verwandt, daß auch noch eine ausreichende Menge dieser essentiellen Aminosäure für andere Aufgaben zur Verfügung steht.

Führt man nun z.B. die in zweiter Linie limitierende Aminosäure vermehrt zu, so intensiviert diese den Stoffwechsel.

Der Organismus verbraucht dann die an erster Stelle begrenzende Aminosäure fast ausschließlich für das Wachstum, so daß für andere Zwecke nichts übrig bleibt.

Die Folgen der Aminosäuren-Imbalanz sind Leberverfettung und andere Symptome des Aminosäurenmangels, die mit den Symptomen eines generellen Proteinmangels übereinstimmen und später genannt werden.

FÜR DEN ERWACHSENEN MENSCHEN
SIND ESSENTIELL :

VALIN

LEUCIN

ISOLEUCIN

PHENYLALANIN

THREONIN

METHIONIN

TRYPTOPHAN

LYSIN

}

VERZWEIGTKETTIGE AS

A.5

Die Liste der essentiellen Aminosäuren ist von Spezies zu Spezies unterschiedlich.

Für den erwachsenen Menschen sind essentiell:

Valin

Leucin

Isoleucin

Phenylalanin

Threonin

Methionin

Tryptophan

Lysin

Ad A) Versuchen Sie bitte, eine essentielle Aminosäure zu definieren.

Was versteht man unter

- a) Aminosäurentoxizität
- b) Aminosäurenantagonismus und
- c) Aminosäurenimbalance ?

Literatur

- A. Rose, W.C.
 "The Nutritive Significance of the
 Amino Acids"
 Physiol. Rev. 18, 109 (1938)

- A.1 Albanese, A.A.
 "The Amino Acid Requirement of Man"
 Adv. Prot. Chem. 3, 227 (1947)

- A.2 Rose, W.C., Oesterling, M.J. u. Womack, M.
 "Comparative Growth on Diets Containing
 Ten and Nineteen Amino Acids, with
 further Observations upon the Role
 of Glutamic and Aspartic Acids"
 J. Biol. Chem. 176, 753 (1948)

- Jürgens, P. u. Dolif, D.
 "Die Bedeutung nichtessentieller Aminosäuren
 für den Stickstoffhaushalt des Menschen
 unter parenteraler Ernährung"
 Klin. Wschr. 46, 131 (1968)

- A.3 Geiger E.
 "Experiments with Delayed Supplementation
 of Incomplete Amino Acid Mixtures"
 J. Nutrit. 34, 97 (1947)

- A.4 Lang, K. u. Kieckebusch, W.
 "Untersuchungen zur Aminosäureimbilanz"
 Klin. Wschr. 18, 905 (1957)

- Harper, A.E.
 "Amino Acid Imbalances, Toxicities,
 and Antagonisms"
 Nutrition Rev. 14, 225 (1956)

- A.4.1 Jones, J.D.
"Lysine Toxicity in the Chick"
J. Nutrit. 73, 107 (1961)
- Sauberlich, H.E.
"Studies on the Toxicity and Antagonism
of Amino Acids for Weanling Rats"
J. Nutrit. 75, 61 (1961)
- A.4.2 Kamin, H.
"Effect of Presence of other Amino Acids
upon Intestinal Absorption of Single
Amino Acids in the Rat"
Am. J. Physiol. 169, 305 (1952)
- Neame, K.D.
"Phenylalanine as Inhibitor of Transport
of Amino - acids in Brain"
Nature 192, 173 (1961)
- A.4.3 Benevega, N.J., Harper, A.E. u. Rogers, Q.R.
"Effect of an Amino - acid Imbalance on
the Metabolism of the Most - limiting
Amino - acids in Rats"
J. Nutrit. 95, 434 (1968)
- Bressani, R.
"Effect of Amino Acid Imbalance
on Nitrogen Retention"
Federation Proc. 20, 7b (1961)
- Salmon, W.D.
"The Significance of Amino Acid
Imbalance in Nutrition"
Am. J. Clin. Nutrit. 6, 487 (1958)

ESS.
AS



NICHT ESSENTIELLE AS			
1	2	3	4
5	6	7	



KEIN
NÄHRWERT

B**Biologische Wertigkeit der Proteine**

Der Wert eines Proteins für die Ernährung hängt, jetzt abgesehen von seiner Verdaulichkeit, von seiner chemischen Zusammensetzung, d.h. dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren ab.

Ein Eiweiß ist dann unbrauchbar als Nährstoff, wenn es eine essentielle Aminosäure nicht enthält.

Als Beispiel sei Gelatine genannt, die kein Tryptophan besitzt.

B.1

Alle experimentellen Methoden zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit eines Proteins gründen darauf, daß Nahrungseiweiß zur Synthese von Körperprotein herangezogen wird.

BIOLOGISCHE WERTIGKEIT

= ANZAHL DER GRAMME KÖRPEREIWEISS,
DIE DURCH 100g DES BETREFFENDEN
NAHRUNGSPROTEINS ERSETZT
WERDEN KÖNNEN

= $\frac{\text{RETINIERTER STICKSTOFF}}{\text{RESORBIERTER STICKSTOFF}}$

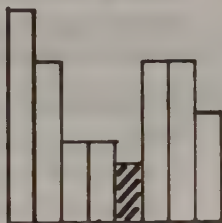
B. 2 So wird z.B. die biologische Wertigkeit manchmal definiert als die Anzahl Gramme Körpereiweiß, die durch 100 g des betreffenden Nahrungsproteins ersetzt werden können.

Rechnerisch ergibt sich die biologische Wertigkeit als Quotient aus retiniertem (d.h. vom Organismus in Form von körpereigenem Eiweiß zurückgehaltenem) Stickstoff und resorbiertem Stickstoff.

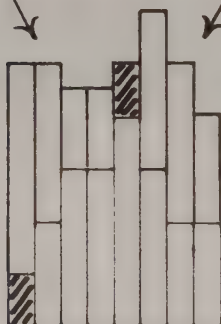
ESS. AS-ZUSAMMENSETZUNG
PROTEIN I



ESS. AS-ZUSAMMENSETZUNG
PROTEIN II

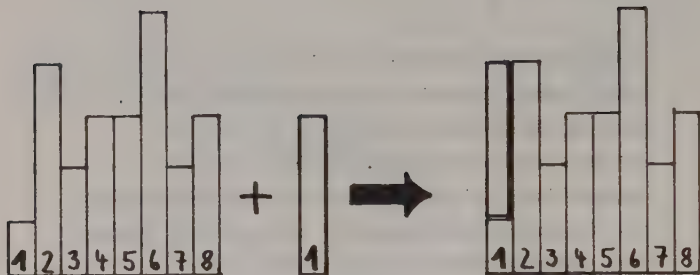


GEMISCH



BIOLOGISCH
HOCHWERTIGES
EIWEISS

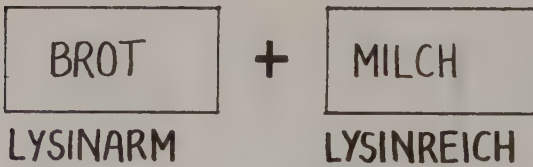
- B. 3** Die biologische Wertigkeit eines Proteins wird im wesentlichen durch die in geringster Konzentration vorliegende essentielle Aminosäure begrenzt.
- B.3.1** Weil mit der Nahrung Gemische verschiedener Proteine aufgenommen werden, können sich die einzelnen Proteine gegenseitig ergänzen, indem die in einem Eiweiß in geringster Konzentration vorliegende essentielle Aminosäure durch das andere Eiweiß gestellt wird.



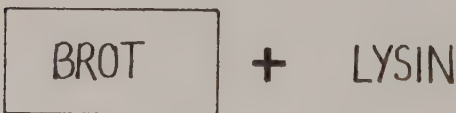
B.3.2 Man kann aber auch ein Protein durch
die Zulage der einzelnen begrenzenden
Aminosäure ergänzen.

VERBESSERUNG DER BIOLOG. WERTIGKEIT

a) DURCH KOMBINATION VON PROTEINEN :



b) DURCH ZULAGE DER BEGRENZENDEN AS



B.4

Nehmen wir folgendes Beispiel:

Bei Getreideproteinen ist die limitierende Aminosäure in jedem Falle Lysin.

Nun kann man entweder durch die Kombination von Getreideeiweiß mit einem lysinreichen Protein oder aber durch direkte Zulage von Lysin zum Brot die biologische Wertigkeit verbessern.

Bei allen Überlegungen bezüglich der Aufwertung von Proteinen durch Zusatz von Aminosäuren müssen jedoch die Probleme der Aminosäuren-Imbalanz berücksichtigt werden.

Ad B)

Fragen zur Selbstkontrolle:

Welche Möglichkeiten gibt es, die biologische Wertigkeit eines Proteins zu verbessern ?

Welche Möglichkeit würden Sie vorziehen und warum ?

Literatur

- B. Mitchell, H.H. u. Block R.J.
 "Some Relationships between the Amino Acid Contents of Proteins and Their Nutritive Values for the Rat"
 J. Biol. Chem. 163, 599 (1946)
- Edwards, E.L., Sealock, R.R., O'Donell, W.W., Bartlett, G.R., Barclay, M.B., Tully, R., Tybout, R.H., Box, J. u. Murlin, J.R.
 "Biological Value of Proteins in Relation to the Essential Amino Acids They Contain. IV The Analysis of Fifteen Protein Foods for the Ten Essentials"
 J. Nutrit. 32, 597 (1946)
- B.1 Allison, J.B.
 "Biological Evaluation of Proteins"
 Physiol. Rev. 35, 664 (1955)
- B.2 Thomas, K.
 "Über die biologische Wertigkeit der Stickstoffsubstanzen in verschiedenen Nahrungsmitteln"
 Arch. Anat. Physiol. 219 (1909)
- B.3.1 Osborne, T.B., Mendel, L.B., Ferry, E.L. u. Wakeman, A.J.
 "The Relative Value of Certain Proteins and Protein Concentrates as Supplements to Corn Gluten"
 J. Biol. Chem. 29, 69 (1917)
- Mitchell, H.H. u. Carman, G.G.
 "The Biological Value of the Nitrogen of Mixtures of Patent White Flour and Animal Foods"
 J. Biol. Chem. 68, 183 (1926)

- B.3.2 Hoagland, R., Ellis, N.R., Hankins, O.G.
u. Snider, G.G.
"Supplemental Value of Certain
Amino Acids for Beef Protein"
J. Nutrit. 35, 167 (1948)
- B.4 Lang, K.
"Ernährungsphysiologische Probleme beim
Brot"
Sonderdruck aus: 3. Internationaler
Brotkongreß Hamburg 1955
Hrg: Arbeitsgemeinschaft Getreideforschung
Detmold
H. Bösmann GmbH., Detmold 1955
Kuether, C.A. u. Myers, V.C.
"The Nutritive Value of Cereal Proteins
in Human Subjects"
J. Nutrit. 35, 651 (1948)

EMPFEHLUNG FÜR DIE EIWEISSZUFUHR

VORAUSSETZUNGEN:

- 1) Es muß sich um biologisch hochwertiges Eiweiß handeln
- 2) Der Kalorienbedarf muß durch KH und Fett gedeckt sein
- 3) $\frac{1}{3}$ des zugeführten Eiweißes soll tierischer Herkunft sein

1,0 g/kg Körpergewicht für Erwachsene

1,2 g/kg " für ältere Menschen

1,5 g/kg " bei körperlicher Arbeit und Training

1,5 g/kg " während der Schwangerschaft

Wünschenswerte Höhe der Eiweißzufuhr

Wenn vorausgesetzt wird, daß das Nahrungseiweiß biologisch hochwertig ist, kann man den Bedarf in Proteinmengen angeben.

Unter den weiteren Bedingungen, daß genügend Kohlenhydrate und Fette in der Nahrung sind, um den Kalorienbedarf zu decken und daß zumindest ein Drittel der zugeführten Proteinmenge tierischer Herkunft ist, gibt die deutsche Gesellschaft für Ernährung die folgenden Empfehlungen für die Eiweißzufuhr:

1,0 g/kg	Körpergewicht	für Erwachsene
1,2 g/kg	"	für ältere Menschen (etwa ab 65), wobei auch der Anteil an tierischem Protein größer sein sollte
1,5 g/kg	"	bei Einarbeitung in körperliche Arbeit und Training
1,5 g/kg	"	während der Gravidität ab 4. Monat

Für Kinder und während der Laktation wird ein noch höherer Eiweißbedarf angesetzt.

Auch bei Fieber und nach Operationen wird der Bedarf an Eiweiß größer.

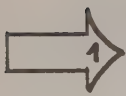
Über den wünschenswerten Bedarf hinaus zugeführtes Eiweiß wird entweder zur Energiegewinnung oder als Ausgangsmaterial der Synthese von Kohlenhydraten oder Fetten benutzt.

Ad C) Versuchen Sie bitte, den täglichen
Eiweißbedarf eines 40jährigen,
70 kg schweren Mannes auszurechnen.

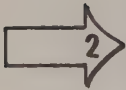
Literatur

- C. Deutsche Gesellschaft für Ernährung
"Die wünschenswerte Höhe der Nahrungsaufnahme"
2. Ausgabe
Umschau Verlag, Frankfurt/Main 1962
Rose, W.C., Jones, B., Morse, W.J.
u. Pollock, R.C.
"The Nation's Protein Supply"
Natl. Res. Council Reprint and Circ. Ser.
114, 10 (1942)

PARENTERALE ERNÄHRUNG (EIWEISS)



UM EIWEISSVERARMUNG
ZU VERHINDERN



UM BEREITS VORLIEGENDE
EIWEISSVERARMUNG RASCH
ZU BESEITIGEN

D

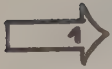
Parenterale Ernährung

Die parenterale Ernährung soll ganz allgemein rasch die Verarmung des Organismus an bestimmten Bausteinen beseitigen und auch dann eine Versorgung des Körpers mit Nahrung gewährleisten, wenn die Zufuhr per os nicht möglich ist.

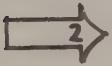
D.1

Dabei stellen sich nun für Eiweiße besondere Probleme.

PARENTERALE ERNÄHRUNG



UM EIWEISSVERARMUNG ZU VERHINDERN



UM BEREITS VORLIEGENDE EIWEISSVERARMUNG
RASCH ZU BESEITIGEN

MÖGLICHKEITEN:

BLUT-, PLASMATRANSFUSION ?



D.1.1

Als Infusionslösung käme theoretisch arteigenes Eiweiß, das nicht antigen wirkt, in Frage, also eine Blut- oder Plasmatransfusion.

Dabei sollen die Plasmaproteine die Rolle der Eiweißquelle für die verschiedenen Organe übernehmen.

Allerdings hat das Plasmaalbumin eine Halbwertszeit von 17 bis 27 Tagen und dient also erst nach dieser Zeit dem Organismus als Nähreiweiß.

So wird die Aufgabe der parenteralen Ernährung durch die Blut- oder Plasmatransfusion nicht befriedigend gelöst.

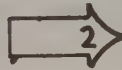
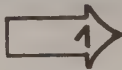
PARENTERALE ERNÄHRUNG

➡¹ UM EIWEISSVERARMUNG ZU VERHINDERN

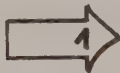
➡² UM BEREITS VORLIEGENDE EIWEISSVERARMUNG
RASCH ZU BESEITIGEN

MÖGLICHKEITEN:

EIWEISSHYDROLYSATE



SYNTHETISCHE AS-GEMISCHE



+ STEUERBARER AS-ZUSAMMENSETZUNG

+ KEINE NEBENWIRKUNGEN DURCH PEPTIDE

D.1.2 Weitaus günstiger ist es, als Infusion Eiweißhydrolysate oder synthetische Aminosäurengemische zu geben, die für den Körper sofort als Bausteine verfügbar sind.

Die Vorteile von Aminosäurengemischen gegenüber Eiweißhydrolysaten wiederum lassen sich aus dem bisher Besprochenen ableiten:

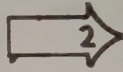
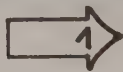
Bei Aminosäurengemischen entfallen erstens unerwünschte Nebenwirkungen durch Peptide, die bei einem Eiweißhydrolysat anfallen. Zweitens kann man bei einem synthetischen Gemisch die Aminosäurenzusammensetzung optimal gestalten, während diese bei einem Eiweißhydrolysat von der wahrscheinlich nicht optimalen Aminosäurenzusammensetzung des hydrolysierten Proteins abhängt.

PARENTERALE ERNÄHRUNG

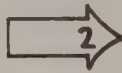
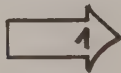
- ➡¹ UM EIWEISSVERARMUNG ZU VERHINDERN
- ➡² UM BEREITS VORLIEGENDE EIWEISSVERARMUNG
RASCH ZU BESEITIGEN

MÖGLICHKEITEN:

EIWEISSHYDROLYSATE



SYNTHETISCHE AS-GEMISCHE



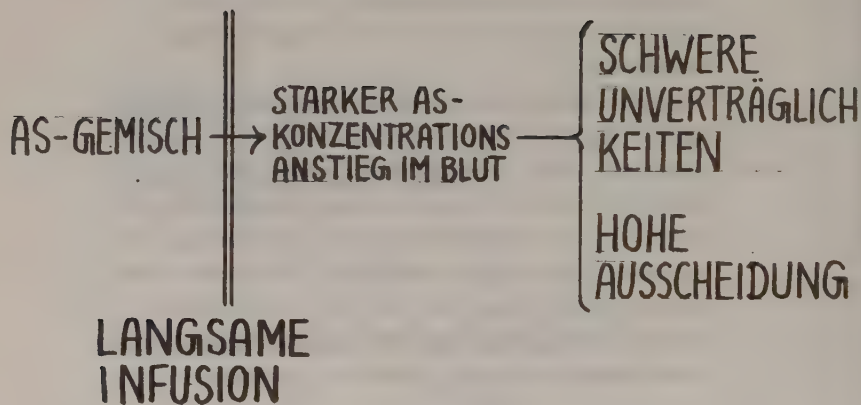
- + STEUERBARE AS-ZUSAMMENSETZUNG
- + KEINE NEBENWIRKUNGEN DURCH PEPTIDE

D.1.2

Weitaus günstiger ist es, als Infusion Eiweißhydrolysate oder synthetische Aminosäurengemische zu geben, die für den Körper sofort als Bausteine verfügbar sind.

Die Vorteile von Aminosäurengemischen gegenüber Eiweißhydrolysaten wiederum lassen sich aus dem bisher Besprochenen ableiten:

Bei Aminosäurengemischen entfallen erstens unerwünschte Nebenwirkungen durch Peptide, die bei einem Eiweißhydrolysat anfallen. Zweitens kann man bei einem synthetischen Gemisch die Aminosäurezusammensetzung optimal gestalten, während diese bei einem Eiweißhydrolysat von der wahrscheinlich nicht optimalen Aminosäurezusammensetzung des hydrolysierten Proteins abhängt.



D.2

Bei der Infusion eines Aminosäurengemisches ist nun noch folgendes zu beachten:

Man muß einen zu starken Aminosäurekonzentrationsanstieg im Blut vermeiden, da dieser zu schweren Unverträglichkeiten führt.

Nicht nur deshalb ist eine langsame Infusion angezeigt, sondern auch um zu vermeiden, daß ein hoher Prozentsatz der verabreichten Aminosäuren unverwertet im Harn ausgeschieden wird.

Ad D)

Versuchen Sie bitte,
folgende Frage zu beantworten:

Welche Aufgaben soll eine parenterale
Ernährung erfüllen, und welche besondere
Probleme stellen sich für die parenterale
Ernährung mit Eiweiß ?

Literatur

- D. Bäßler, K.H. u. Mitarb.
 "Empfehlungen zur kompletten parenteralen Ernährung"
 Med. u. Ernähr. 8. 193 (1967)
- D.1 Heller, L.
 "Stickstoffbilanzen bei verschiedener parenteraler Ernährung"
 in "Fortschritte der parenteralen Ernährung"
 Symposium der International Society of Parenteral Nutrition, Hamburg 1966
 Pallas, Lochham bei München 1967
- D.1.1 Bäßler, K.H.
- D.1.2 "Plasmaeiweiß oder Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung"
 in "Fortschritte der parenteralen Ernährung"
 Symposium der International Society of Parenteral Nutrition, Hamburg 1966
 Pallas, Lochham bei München 1967

FETT

SPEZIFISCHE AUFGABEN

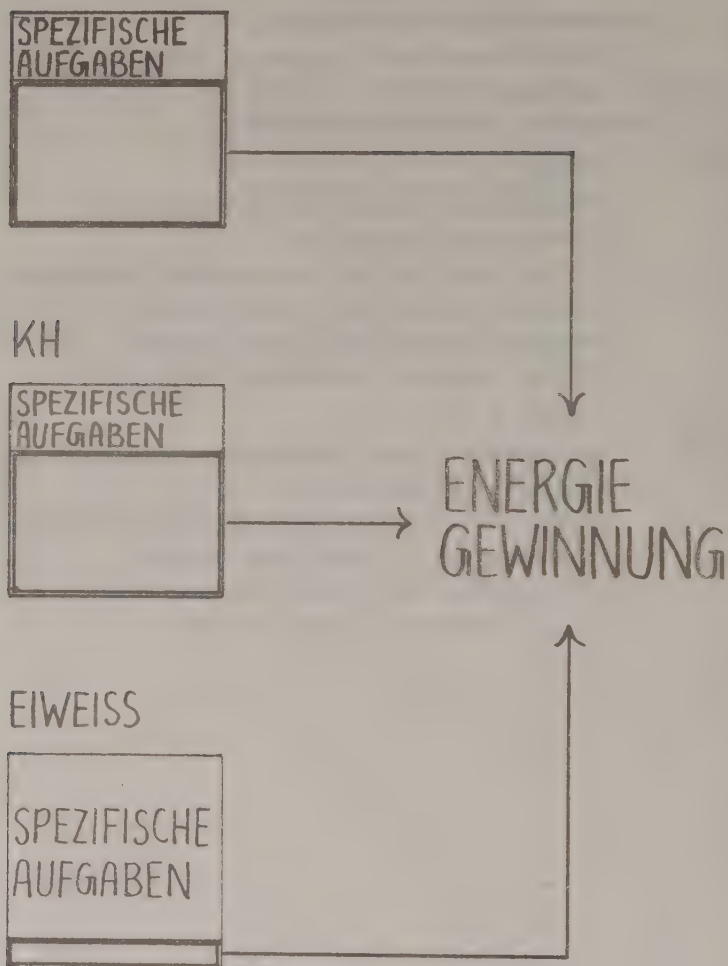
KH

SPEZIFISCHE AUFGABEN

EIWEISS

SPEZIFISCHE AUFGABEN

ENERGIE
GEWINNUNG



E

Proteinsparende Mechanismen

Kohlenhydrate und Fett haben, wenn sie zusammen mit Eiweiß aufgenommen werden, proteinsparende Wirkung.

Das läßt sich leicht aus den physiologischen Funktionen der drei Hauptnährstoffe erklären:

Fett (abgesehen vom Baufett) wirkt hauptsächlich als Brenn- und Reservestoff.

Kohlenhydrate werden darüberhinaus für die Synthese einiger katalytischer Verbindungen der Stoffwechselzyklen und als Kohlenstoffskelettdonatoren für die Synthese von Fetten und nichtessentiellen Aminosäuren benötigt.

Eiweiß dagegen spielt hauptsächlich eine stoffliche Rolle, wenn nicht, vom dynamischen Standpunkt aus gesehen, seine katalytische Funktion als Enzyme noch wichtiger ist.

Werden genügend Fette und Kohlenhydrate mit der Nahrung zugeführt, um den Energiebedarf zu decken, so steht das Nahrungseiweiß ganz für seine spezifischen Aufgaben zur Verfügung.

Fehlen Kohlenhydrate und Fette in der Nahrung, wird das Eiweiß zum Brennstoff degradiert.

Da das Protein dann den Kalorienbedarf decken und seine spezifischen Aufgaben erfüllen muß, entsteht ein Mehrbedarf an Eiweiß.

Literatur

- E. Rose, W.C., Coon, M.J. u. Lambert, G.F.
 "The Amino Acid Requirement of Man
 VI The Role of the Caloric Intake"
 J. Biol. Chem. 210, 331 (1954)
- Miller, L.L., Burke, W.T. u. Haft, D.E.
 "Interrelations in Amino Acid and
 Carbohydrate Metabolism.
 Studies of the Nitrogen Sparing Action
 of Carbohydrate with the Isolated
 Perfused Rat Liver"
 Federation Proc. 14, 707 (1955)

PROTEINMANGEL

EIWEISS FÜR
DIE ERHALTUNG
LEBENSNOTWENDIGER
FUNKTIONEN

← MUSKELN
← LEBER
← DARMMUCOSA
← NIERE
← PLASMAPROTEINE

F

Proteinmangel

Bei Protein- und Kohlenhydratmangel sind manche Gewebe in der Lage, Eiweiß für die Erhaltung lebenswichtiger Funktionen bereitzustellen.

Da es keine chemisch oder morphologisch abgegrenzte Speicherform von Eiweiß gibt, stellen im Notfall Muskeln, Leber, Darmmucosa und Niere Proteine zur Verfügung.

Bevor die Plasmaproteine angegriffen werden, werden andere Gewebeproteine geopfert, so daß Hypoproteinämie und Anämie zu den Spätsymptomen eines hochgradigen Eiweißmangels zählen.

Wegen ihrer großen Gesamtmasse stellen die Muskeln im Bedarfsfall die größte Proteinmenge zur Verfügung.

PROTEINMANGELSYMPTOME

- 1) HERABGESETZTE WACHSTUMSINTENSITÄT JUNGER ORGANISMEN
- 2) UNVERMÖGEN ERWACHSENER ORGANISMEN, IHREN PROTEINBESTAND ZU ERHALTEN.

- a) Muskelatrophie
- b) Veränderungen im Skelett
- c) verminderter Enzymgehalt der Organe
- d) verminderte Resistenz und Infektabwehr
- e) psychische Veränderungen

S p ä t s y m p t o m e :

- f) Hypoproteinämie und Anämie

F.1

Ein Proteinmangel äußert sich in folgenden Symptomen:

- 1) herabgesetzte Wachstumsintensität junger Organismen
- 2) Unvermögen erwachsener Organismen, ihren Proteinbestand zu erhalten.

So kommt es u.a.

zu a) Muskelatrophie

b) Veränderungen im Skelett

c) vermindertem Enzymgehalt der einzelnen Organe (besonders gut bei der Leber festzustellen)

d) verminderter Resistenz und Infektabwehr (weil keine Antikörper synthetisiert werden können).

Auch psychische Veränderungen, wie Depressionen, werden beobachtet.

Zu den Spätsymptomen zählen dann die Hypoproteinämie mit den damit verbundenen Hungerödemen und die Anämie.

F.2

Die Regenerationszeit nach Eiweißmangel, der ja meist mit einer allgemeinen Unterernährung einhergeht, kann bis zu einem Jahr betragen.

Ad F) Nennen Sie bitte die Kardinalsymptome
des Proteinmangels

a) beim wachsenden Organismus

b) beim ausgewachsenen Organismus

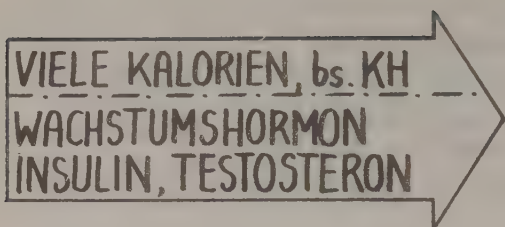
Literatur

F.

Cannon, P.R.

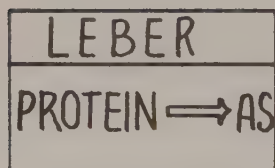
"Protein and Amino Acid Deficiencies"

Thomas, Springfield, Illinois 1948

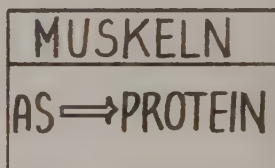


PROTEINSYNTHESE

POS. N-BILANZ



AS



ANABOL

G

Einflüsse von Nahrungsfaktoren und
Hormonen auf den Proteinstoffwechsel

Fette und Kohlenhydrate in der Nahrung und einige Hormone beeinflussen nicht nur das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von Körpereiweiß, sondern verursachen auch Stickstoffübertragungen in Form von Aminosäuren aus einem Gewebe in ein anderes.

Das zeigt sich besonders gut an dem " Aminosäuren-flow " zwischen Leber und Muskeln.

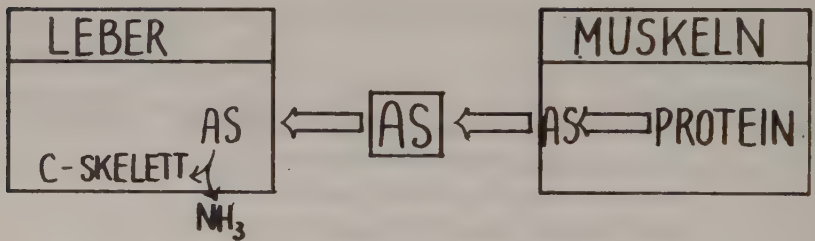
G.1

Kalorienreiche, kohlenhydrathaltige Nahrung, das Wachstumshormon, Insulin und Testosteron wirken anabol, d.h., sie fördern die Proteinsynthese und eine positive Stickstoffbilanz.

Anabole Faktoren bewirken außerdem den Einbau von Leber-Aminosäuren in Muskeleiweiß.

PROTEINABBAU
GLUCONEOGENESE
NEG. N-BILANZ

ZU WENIG KALORIEN
NEBENNIERENRINDEN-
HORMON



KATABOL

G.2

Umgekehrt fördern kalorienarme Nahrung und das Nebennierenrindenhormon den Proteinabbau, die Entstehung von Kohlenhydraten aus Aminosäuren (Gluconeogenese) und eine negative Stickstoffbilanz.

Ein Beispiel hierfür ist der sogenannte " Stress ", bei dem es zu einer Umstellung des Hormongleichgewichtes und zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde kommt.

Unter katabolem Einfluß kehrt sich die Richtung des Aminosäuren-flow um, und Muskel-Aminosäuren gelangen in die Leber.

Ad G)

Prüfen Sie bitte, ob Sie die
folgende Frage beantworten können:

Fördert Insulin den Proteinabbau
oder die Proteinsynthese ?

Literatur

- G. Russell, J.A.
"Hormonal Control of Amino Acid Metabolism"
Federation Proc. 14, 696 (1955)
- G.1 Gross, F. (Hrg.)
G.2 "Protein Metabolism.
Influence of Growth Hormone, Anabolic
Steroids, and Nutrition in Health and
Disease"
International Symposium, Leyden 1962
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

H. (2) Verdauung

Welche der folgenden Behauptungen
trifft nicht zu ?

- 1) Die Denaturierung erleichtert die
enzymatische Verdauung des Eiweißes.
- 2) Durch die Denaturierung wird das
Eiweiß in Peptide gespalten.
- 3) Eiweiß kann durch Hitze und Säure
denaturiert werden.

Richtige Antwort: 2)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1969, S. 75 u. S. 76

H. (3) Ausnutzung von Eiweiß

Die Ausnutzbarkeit eines Proteins hängt ab von:

- 1) seiner Verdaulichkeit
- 2) Enzyminhibitoren
- 3) 1 und 2

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1970, S. 184 - 188
S. 190 - 193

H. (4) Resorption von Aminosäuren

Welche Behauptung ist richtig ?

- 1) Die Aminosäuren gelangen aus dem Dünndarm zu gleichen Teilen in den Pfortaderkreislauf und die Lymphgefäße.
- 2) Die Resorption der L - Aminosäuren geschieht hauptsächlich durch aktiven Transport.
- 3) Störungen der Resorption betreffen immer eine einzelne Aminosäure.
- 4) Die Rückresorption der Aminosäuren in der Niere erfolgt durch Diffusion.

Richtige Antwort: 2)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1969, S. 450

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970, S. 54, 55

H. (6) Der Aminosäurenpool

Welche der Behauptungen ist falsch ?

Der Aminosäurenpool

- 1) erhält Zuflüsse durch die Nahrungsamino-säuren
- 2) erhält Zuflüsse durch die beim Abbau von Körpere-iweiß freiwerdenden Aminosäuren
- 3) liegt in der Größenordnung von 20 - 30 g
- 4) entspricht in seiner Aminosäuren-zusammensetzung der Aminosäuren-zusammensetzung des Körperproteins
- 5) stellt Aminosäuren für die Proteinsynthese zur Verfügung

Richtige Antwort: 4)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"

1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970

S. 54 u. S. 55

H. (8) Bedeutung des Stickstoffs

Die Stickstoffausscheidung erfolgt beim Menschen hauptsächlich als

- 1) Ammoniak
- 2) Harnsäure
- 3) Glutamin
- 4) Harnstoff
- 5) Kreatin

Richtige Antwort: 4)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970
S. 62

H. (9) Stickstoffbilanz

Ordnen Sie die unter A) - C) und a) - c) aufgeführten Begriffe den Aussagen

1) - 3) zu:

1) N - Aufnahme = N - Ausscheidung

2) N - Aufnahme $\geq$ N - Ausscheidung

3) N - Aufnahme $\leq$ N - Ausscheidung

A) Schwangerschaft

B) Überschuß an Stickstoff beim ausgewachsenen Organismus

C) Fastenkuren

a) positive N - Bilanz

b) negative N - Bilanz

c) ausgeglichene N - Bilanz

Richtige Antwortkombination:

1) B) c)

2) A) a)

3) C) b)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung

2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,

Darmstadt 1970, S. 194 u. S. 195

H. (A) Essentielle Aminosäuren

Welche Behauptung(en) ist (sind) richtig ?

Essentielle Aminosäuren

- 1) müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, weil der Körper nicht die Fähigkeit hat, aus den entsprechenden α -Ketosäuren die Aminosäuren zu synthetisieren
- 2) müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, weil der Organismus nicht in der Lage ist, die α -Ketosäuren zu synthetisieren
- 3) Beide Antworten treffen zu.

Richtige Antwort: 2)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1970, S. 209

H. (A) Essentielle Aminosäuren

Was geschieht, wenn eine essentielle Aminosäure aus einem vollständigen Aminosäurengemisch entfernt und später als die übrigen essentiellen Aminosäuren zugeführt wird ?

- 1) Die zuletzt zugeführte essentielle Aminosäure hat toxische Wirkung.
- 2) Es kommt zur Aminosäuren- Imbalanz.
- 3) Der Nährwert des Aminosäurengemisches geht verloren.
- 4) Der Nährwert des Aminosäurengemisches bleibt erhalten, kommt aber erst zur Wirkung, nachdem auch die letzte essentielle Aminosäure zugeführt wurde.

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung"

2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,

Darmstadt 1970, S. 212

H. (B) Biologische Wertigkeit der Proteine

Die biologische Wertigkeit eines Proteins hängt ab von:

- 1) dem sauren oder basischen Charakter
- 2) der Aminosäurezusammensetzung
- 3) dem Molekulargewicht
- 4) seiner spezifisch dynamischen Wirkung

Richtige Antwort: 2)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1969, S. 853

H. (B) Biologische Wertigkeit der Proteine

Wie kann man die biologische Wertigkeit eines Proteins verbessern ?

- 1) durch den Zusatz der limitierenden Aminosäure
- 2) durch Zufuhr von Kohlenhydraten und Fett
- 3) durch gleichzeitige Gabe eines zweiten, ergänzenden Proteins
- 4) durch Vitamine, bs. Pyridoxin
- 5) 1 und 3

Richtige Antwort: 5)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1969, S. 854

H. (C) Wünschenswerte Höhe der Eiweißzufuhr

Um den Aminosäurenbedarf des Menschen in Proteinmengen angeben zu können, muß das Protein bestimmte Voraussetzungen erfüllen.

Welches der unten angegebenen Kriterien ist keine Bedingung ?

- 1) Das Eiweiß muß denaturiert sein.
- 2) Es muß sich um biologisch hochwertiges Eiweiß handeln.
- 3) Der Kalorienbedarf muß durch Kohlenhydrate und Fett gedeckt sein.
- 4) Ein Drittel des zugeführten Eiweißes soll tierischer Herkunft sein.

Richtige Antwort: 1)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1969, S. 855

H. (D) Parenterale Ernährung

Warum ist eine Blut- oder Plasmatransfusion für eine parenterale Eiweißernährung ungeeignet ?

- 1) weil diese zu wenig Eiweiß enthält
- 2) weil zu wenig Blut beschafft werden kann
- 3) weil das Plasmaalbumin eine Halbwertszeit von 17 - 27 Tagen hat

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1970, S. 240 - 243

H. (F) Proteinmangel .

Welche Aussage trifft nicht zu ?

- 1) Proteinmangel verursacht eine negative N - Bilanz.
- 2) Bei Proteinmangel stellen die Muskeln Proteine zur Verfügung.
- 3) Hypoproteinämie zählt zu den Frühsymptomen eines Eiweißmangels.
- 4) Proteinmangel führt zu einem verminderten Enzymgehalt der einzelnen Organe.

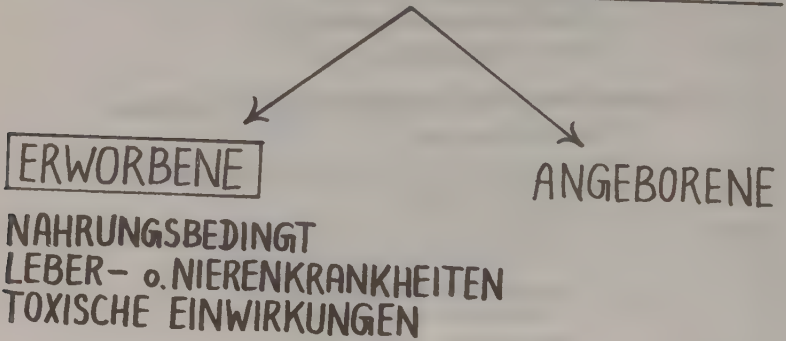
Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Lang, K.: "Biochemie der Ernährung"
2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag
Darmstadt 1970, S. 255 - 259

1. Grundtypen der möglichen Störungen des Aminosäurenstoffwechsels
 - 1.1 erworbene Störungen
 - 1.2 angeborene Störungen
 - 1.2.1 Stoffwechselenzymdefekte
 - 1.2.2 Transportdefekte
2. Verwendung einer Aminosäure im Organismus
 - 2.1 Decarboxylierung
 - 2.2 Trennung der NH_2 - Gruppe vom C - Skelett
 - 2.2.1 Transaminierung
 - 2.2.1.1 Transaminierung von Glutaminsäure und Asparaginsäure
 - 2.2.1.2 Hauptaminodonatoren / Hauptaminoakzeptoren
 - 2.2.1.3 Transaminierungsschema
 - 2.2.1.4 Enzyme / Coenzym der Transaminierung
 - 2.2.1.5 Bedeutung der Enzyme in der Diagnostik
 - 2.2.2 oxydative Desaminierung
 - 2.2.2.1 Transdesaminierung
 - 2.2.2.2 Desaminierung von D - Aminosäuren
3. Verwendung des Ammoniaks im Organismus
 - 3.1 Reaktionsmöglichkeiten
 - 3.2 Harnstoffzyklus
 - 3.2.1 Bilanzgleichung
 - 3.2.2 Krebs - Schema
 - 3.2.2.1 zyklische Form
 - 3.2.3 erweitertes Schema
 - 3.2.4 Enzymdefekte beim Harnstoffzyklus
4. Verwendung des C - Skeletts im Stoffwechsel
 - 4.1 Reaktionsmöglichkeiten
 - 4.2 Citratzyklus
 - 4.2.1 Einmündungsstellen der KH und Fette
 - 4.2.2 Reaktionsschema
 - 4.2.3 Einmündungsstellen der Aminosäuren
 - 4.2.3.1 glucoplastische Aminosäuren
 - 4.2.3.2 ketoplastische Aminosäuren
5. Multiple-choice-Fragen

STÖRUNGEN IM AS-STOFFWECHSEL



1. Grundtypen der möglichen Störungen
des Aminosäurenstoffwechsels

Beim Aminosäurenstoffwechsel kann man eine grundsätzliche Einteilung in erworbene und angeborene Störungen vornehmen.

1.1 Die erworbenen Störungen sind manchmal nahrungsbedingt, z.B. kann ein Vitaminmangel einen Coenzymmangel für den Aminosäurenstoffwechsel bedeuten.

Oft entstehen erworbene Störungen aber auch durch Leber- oder Nierenkrankheiten oder durch toxische Einwirkungen (z.B. durch Pharmaka).

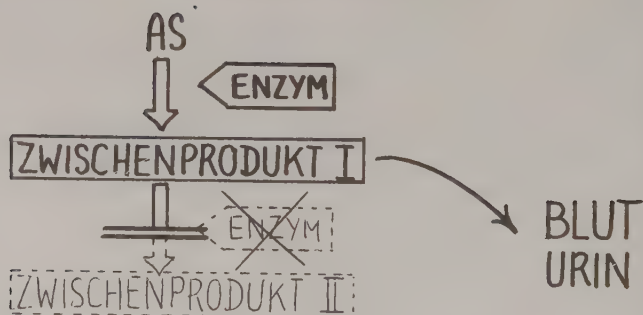
STÖRUNGEN IM AS-STOFFWECHSEL

ERWORBENE

ANGEBORENE

a) ENZYMDEFEKT
STOFFWECHSELBLOCK

b)



1.2 Die Gruppe der angeborenen, erblichen Störungen läßt sich wiederum in zwei Untergruppen gliedern:

1.2.1 a) Störungen auf Grund eines Stoffwechsel-
enzymdefektes.

Wenn der Organismus nicht in der Lage ist, die nötige Menge Enzym für den Abbau bestimmter Aminosäuren bereitzustellen, kommt es zu einem Stoffwechselblock.

Das Zwischenprodukt, das wegen des Enzymdefektes nicht weiter abgebaut werden kann, tritt vermehrt in Blut und Harn auf.

Diese Störungen werden autosomal rezessiv vererbt.

STÖRUNGEN IM AS-STOFFWECHSEL

ERWORBENE

ANGEBORENE

a) ENZYMDEFEKT
STOFFWECHSELBLOCK

b) TRANSPORTDEFEKT
RESORPTIONSSTÖRUNG

1.2.2 Die zweite Untergruppe der angeborenen Störungen sind

b) Störungen der Transportmechanismen.

Da die Transportmechanismen spezifisch für eine Gruppe strukturverwandter Aminosäuren sind, treten bei einem Defekt eines Transportmechanismus Störungen der intestinalen Resorption, der Aufnahme in die Zellen und der Rückresorption der Niere für mehrere Aminosäuren auf.

Diese Defekte werden teils dominant, teils rezessiv vererbt und betreffen auch Monosaccharide und Elektrolyte.

Obwohl diese erblichen Störungen nicht häufig auftreten ($1 : 10^4$ bis $1 : 10^7$) sind sie doch praktisch relevant, weil ihre Diagnose schon in den ersten Lebenswochen erfolgen muß, um schwere, irreversible Schäden wie z.B. Schwachsinn durch eine angemessene Diät zu vermeiden.

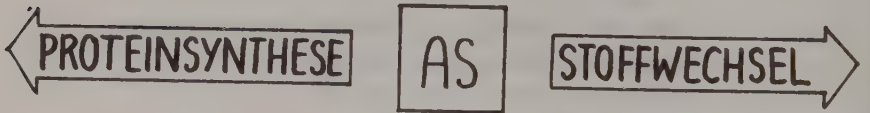
Ad 1) Versuchen Sie bitte, die folgende Frage zu beantworten:

Welche Aminosäurenstoffwechselstörungen sind erblich ?

Literatur

- 1.1 Ames, S.R., Sarma, P.S. u. Elvehjem, C.A.
 "Transaminase and Pyridoxine Deficiency"
 J. Biol. Chem. 167, 135 (1947)
- Gerok, W.
 "Proteinsynthese und Aminosäurenstoffwechsel
 bei Erkrankungen der Leber"
 Med. Klinik 50, 1720 (1971)
- 1.2.1 Meister, A.
 "Aminoaciduria of the 'Overflow' Type"
 in "Biochemistry of the Amino Acids"
 Bd. II, 2. Aufl., S. 103⁴
 Academic Press, New York, London 1965
- Efron, M.L. u. Ampola, M.G.
 "The Aminoacidurias"
 Pediat. Clin. J.N. Amer. 14, 881 (1967)
- 1.2.2 Thier, S.O. u. Alpers, D.H.
 "Disorders of Intestinal Transport of
 Amino Acids"
 Amer. J. Dis. Child. 117, 13 (1969)

VERWENDUNG EINER AS IM ORGANISMUS



GEMEINSAME
STOFFWECHSELSCHRITTE:

DECARBOXYLIERUNG
TRANSAMINIERUNG
OXYD. DESAMINIERUNG

2. Verwendung einer Aminosäure im
Organismus

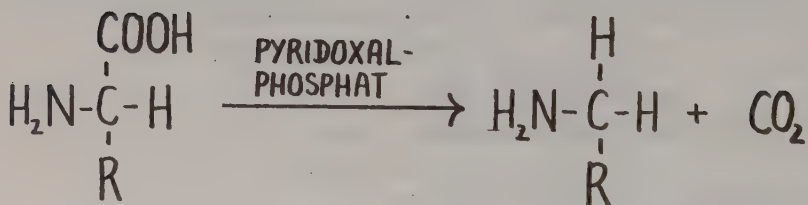
Ein Teil der Aminosäuren wird im Organismus dazu verwandt, neue, körpereigene Proteine aufzubauen.

Ein erheblicher Teil wird aber auch im Stoffwechsel um- bzw. abgebaut.

Dabei gibt es einige Reaktionswege, die den meisten Aminosäuren gemeinsam sind:

Die Decarboxylierung,
die Transaminierung und
die oxydative Desaminierung.

DECARBOXYLIERUNG



AMINOSÄURE

PRIM. AMIN
'BIOGENES AMIN'

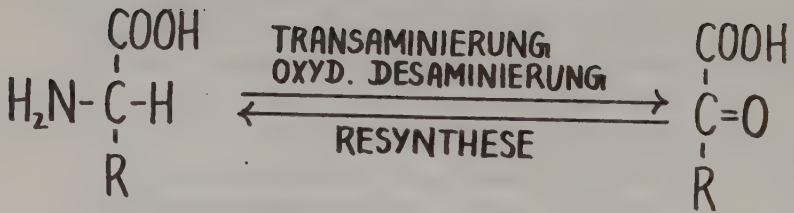
2.1 Von geringem Interesse für den weiteren Verlauf des Aminosäurenstoffwechsels, aber von großer physiologischer wie pharmakologischer Bedeutung ist die Decarboxylierung.

Bei dieser enzymatischen Reaktion, die Pyridoxal-abhängig ist, entsteht CO_2 und das jeweilige primäre Amin.

Man bezeichnet diese Stoffklasse als " biogene Amine ", d.h. als natürlich entstandene, stickstoffhaltige Verbindungen.

Viele der biogenen Amine haben eine stark pharmakologische Wirkung. Andere spielen als Vorstufen von Hormonen oder als Bausteine von Coenzymen und anderen biologisch wichtigen Substanzen eine Rolle.

Die wichtigsten biogenen Amine werden bei den betreffenden Aminosäuren besprochen.



AMINOSÄURE

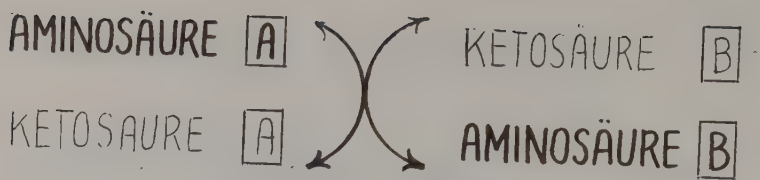
KORRESPONDIERENDE
 α - KETOSÄURE

2.2

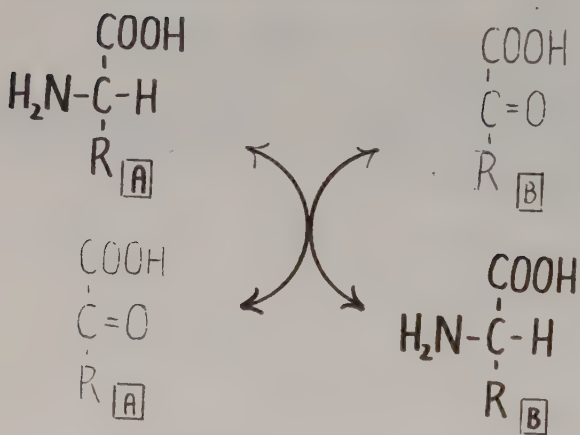
In den meisten Fällen beginnt der Stoffwechsel einer Aminosäure im Organismus aber mit der Trennung der Aminogruppe vom Kohlenstoffskelett, das dann zu einer α -Ketosäure wird.

Diese Reaktion ist reversibel und kann so auch der Neusynthese von Aminosäuren aus den entsprechenden α -Ketosäuren dienen.

Für die Trennung der NH_2 -Gruppe vom Kohlenstoffskelett kennt man im menschlichen Gewebe zwei Mechanismen: Die Transaminierung und die oxydative Desaminierung.



ODER:



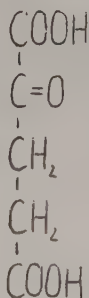
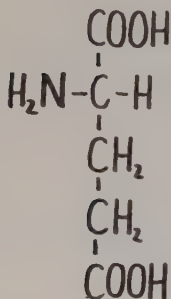
2.2.1 Unter Transaminierung versteht man die Übertragung einer NH_2 - Gruppe von einer Aminosäure A auf eine α -Ketosäure B, ohne daß während des Reaktionsverlaufes freies Ammoniak entsteht.

Aus der Aminosäure A wird so die Ketosäure A, und aus der Ketosäure B wird die Aminosäure B.

GLUTAMIN
SÄURE



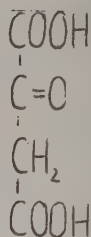
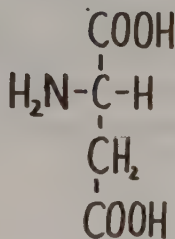
α -KETO=
GLUTARAT



ASPARAGIN
SÄURE



OXAL=
ACETAT



AMINO
SÄURE



α -KETO
SÄURE

AMINO
SÄURE



α -KETO
SÄURE

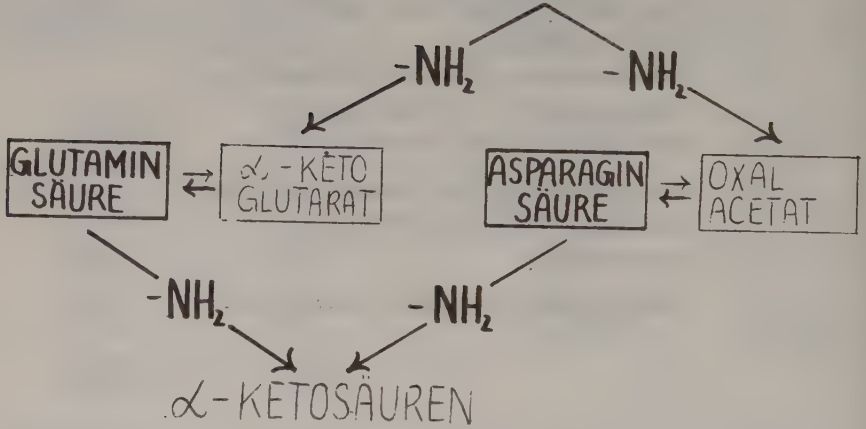
2.2.1.1 Bei allen Transaminierungen ist immer eine der beiden sauren Aminosäuren beteiligt, also Glutaminsäure oder Asparaginsäure.

Transaminiert man Glutaminsäure, so entsteht die korrespondierende Ketosäure α -Ketoglutarat.

Trennt man die NH_2 -Gruppe von der Asparaginsäure ab, erhält man Oxalacetat.

Diese Reaktionen sind reversibel.

AMINOSÄUREN

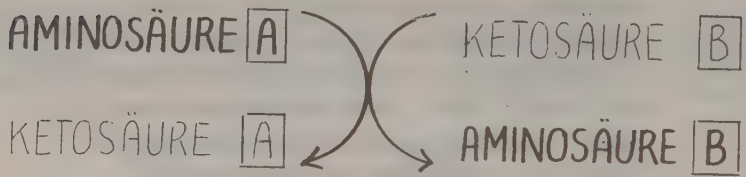


2.2.1.2 Glutaminsäure und Asparaginsäure sind nun die " Hauptaminodonatoren " des Organismus, d.h., sie geben am leichtesten ihre Aminogruppe an α -Ketosäuren ab.

Umgekehrt sind aber auch die Glutamin- und Asparaginsäure entsprechenden α -Ketosäuren, also α -Ketoglutarat und Oxalacetat, die " Hauptaminoakzeptoren ", d.h., diese beiden Ketosäuren nehmen am leichtesten die Aminogruppe anderer Aminosäuren auf.

Auf Grund dieser Eigenschaft der Glutamin- und Asparaginsäure bzw. der korrespondierenden Ketosäuren geben die meisten Aminosäuren ihre NH_2 -Gruppe an α -Ketoglutarat oder Oxalacetat ab, und α -Ketosäuren beziehen ihre NH_2 -Gruppe von Glutamin- oder Asparaginsäure.

VEREINFACHTES TRANSAMINIERUNGSSCHEMA:

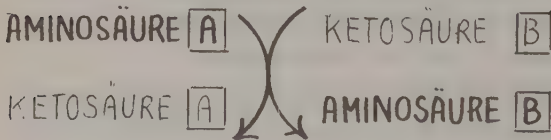


2.2.1.3 So ist das einfache Transaminierungsschema:

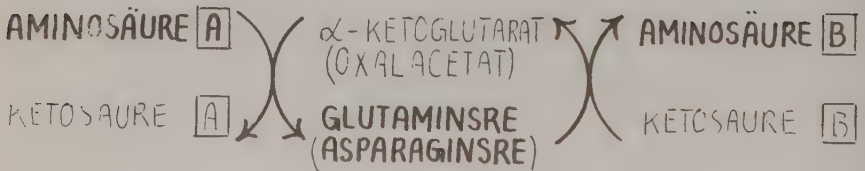
Aminosäure A gibt ihre NH_2 - Gruppe an die Ketosäure B, worauf die Aminosäure A zur Ketosäure A und die Ketosäure B zur Aminosäure B wird

folgendermaßen zu erweitern:

VEREINFACHTES SCHEMA :



ERWEITERTES SCHEMA :



2.2.1.3 Die Aminosäure A gibt ihre Aminogruppe an eine der beiden Ketosäuren α -Ketoglutarat oder Oxalacetat ab und wird so zur Ketosäure A.

Aus α -Ketoglutarat bzw. Oxalacetat wird durch die Aufnahme der NH_2 -Gruppe die entsprechende Aminosäure, also Glutamin- bzw. Asparaginsäure.

Diese beiden "Hauptaminodonatoren" geben nun leicht ihre Aminogruppe an eine Ketosäure B ab, worauf diese zur Aminosäure B wird und aus Glutamin- bzw. Asparaginsäure wieder α -Ketoglutarat bzw. Oxalacetat entsteht.

Die Ausgangsstoffe "Aminosäure A" und "Ketosäure B", sowie die Endprodukte "Ketosäure A" und "Aminosäure B" sind ja in den beiden Schemata gleich, nur wird in dem letzten Schema berücksichtigt, daß es sich bei dieser Reaktion um eine Kopplung von Transaminierungen handelt.

TRANSAMINIERUNG

ENZYME: TRANSAMINASEN
≡ AMINOTRANSFERASEN

COENZYM: PYRIDOXALPHOSPHAT

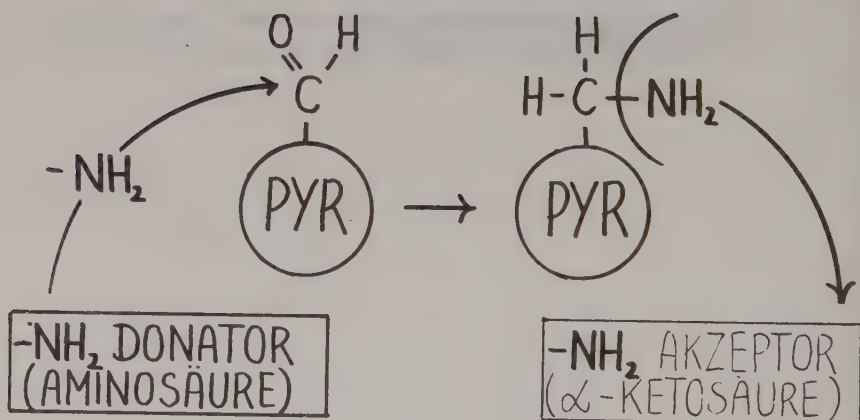
2.2.1.4 Die Enzyme der Transaminierung sind die " Transaminasen " oder nach neuerer Nomenklatur, die " Aminotransferasen ".

Das Coenzym ist Pyridoxalphosphat, ein Abkömmling des Vitamin B₆.

Pyridoxalphosphat wird so als Coenzym bei der Aminosäurendecarboxylierung zum " biogenen Amin " und bei den Transaminierungsreaktionen benötigt.

PYRIDOXAL-
PHOSPHAT

PYRIDOXAMIN-
PHOSPHAT



- 2.2.1.4 Bei der Transaminierung schaltet sich Pyridoxalphosphat zwischen Aminodonator und Aminoakzeptor ein. Seine freie Aldehydgruppe dient als Akzeptor für die Aminogruppe, die dann von dem so entstandenen Pyridoxaminphosphat auf eine α -Ketosäure übertragen wird.

GLUTAMINSÄURE

GOT

α -KETOGLUTARAT

OXALACETAT

ASPARAGINSÄURE



2.2.1.5 Manche Enzyme der Transaminierung haben eine besondere Bedeutung in der Diagnostik.

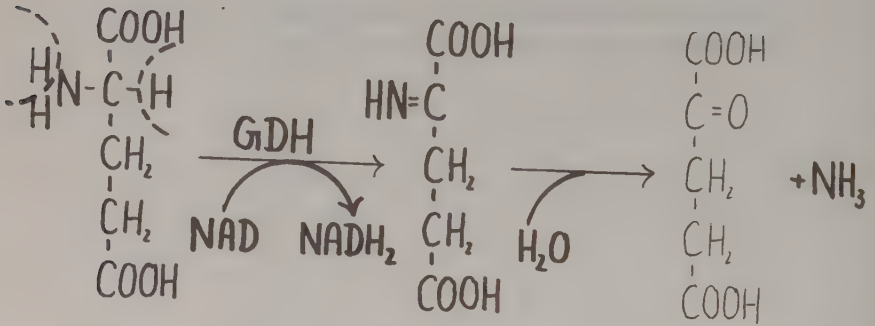
Da die Aminotransferasen normalerweise zellgebunden sind, läßt ein starker Konzentrationsanstieg im Serum auf Gewebsschädigungen und Zelluntergang schließen.

So tritt z.B. bei Herzinfarkt und Hepatitis die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, kurz GOT genannt, die die NH_2 - Gruppe von der Glutaminsäure auf Oxalacetat überträgt, bis hundertfach vermehrt im Blut auf.

2.2.1.6 Die Transaminierungen sind alle reversibel.

Da so die meisten Aminosäuren ineinander überführt werden können, kann sich der Aminosäurenstoffwechsel den jeweiligen Forderungen anpassen.

OXYDATIVE DESAMINIERUNG



GLUTAMINSÄURE

INSTABILE
IMINOSÄURE

α-KETOGLUTARAT

- 2 Auch bei der oxydativen Desaminierung wird aus der Aminosäure die korrespondierende α -Ketosäure.

Im Unterschied zur Transaminierung entsteht jedoch bei der oxydativen Desaminierung freies Ammoniak.

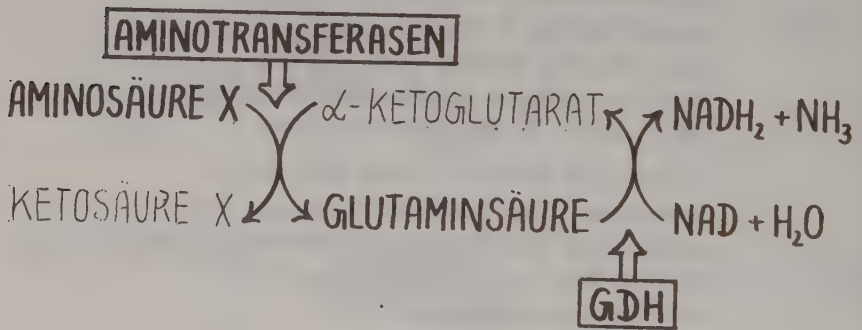
Hauptsächlich wird die oxydative Desaminierung durch die Glutamat-dehydrogenase (GDH) katalysiert, und weil es eine Dehydrierungsreaktion ist, wird als Coenzym ein Wasserstoffakzeptor benötigt, z.B. NAD, FAD oder FMN.

In unserem Beispiel nimmt NAD zwei Wasserstoff von der Glutaminsäure auf, diese wird zur instabilen Iminosäure und dann sofort zu α -Ketoglutarat und Ammoniak hydrolysiert.

Auch diese Reaktion ist reversibel.

'TRANSDESAMINIERUNG'

($\hat{=}$ KOPPLUNG VON TRANSAMINIERUNG
UND OXYDATIVER DESAMINIERUNG)



2.2.2.1 Obwohl diese Umsetzung wegen der Spezifität des Enzyms nur für die Glutaminsäure möglich ist, kann doch durch die Kopplung von Transaminierung und oxydativer Desaminierung, die manchmal auch als " Transdesaminierung " bezeichnet wird, Ammoniak aus fast allen Aminosäuren freigesetzt werden.

Die zu desaminierende Aminosäure gibt zuerst in einer Transaminierungsreaktion ihre NH_2 - Gruppe an α -Ketoglutarat ab. Dabei entsteht aus α -Ketoglutarat Glutaminsäure. Die Glutaminsäure wird dann unter dem Einfluß der GDH oxydativ desaminiert zu der korrespondierenden Ketosäure und Ammoniak.

Auf diesem Wege der Kopplung von Aminotransferasen und GDH können im menschlichen Organismus alle L-Aminosäuren desaminiert werden.

2.2.2.2 Für die direkte Desaminierung der D-Aminosäuren liegt eine spezifische D-Aminosäurenoxydase vor.

Diese D-Aminosäurenoxydase gehört zu den aktivsten Enzymen des Körpers. Weil aber hauptsächlich L-Aminosäuren in der Natur vorkommen, spielen die von ihr katalysierten Reaktionen quantitativ keine Rolle.

Ad 2) Versuchen Sie bitte, Reaktionsschemata für

- a) die Decarboxylierung der Glutaminsäure
- b) die Transaminierung der Glutaminsäure
- c) die oxydative Desaminierung der Glutaminsäure

zu erstellen.

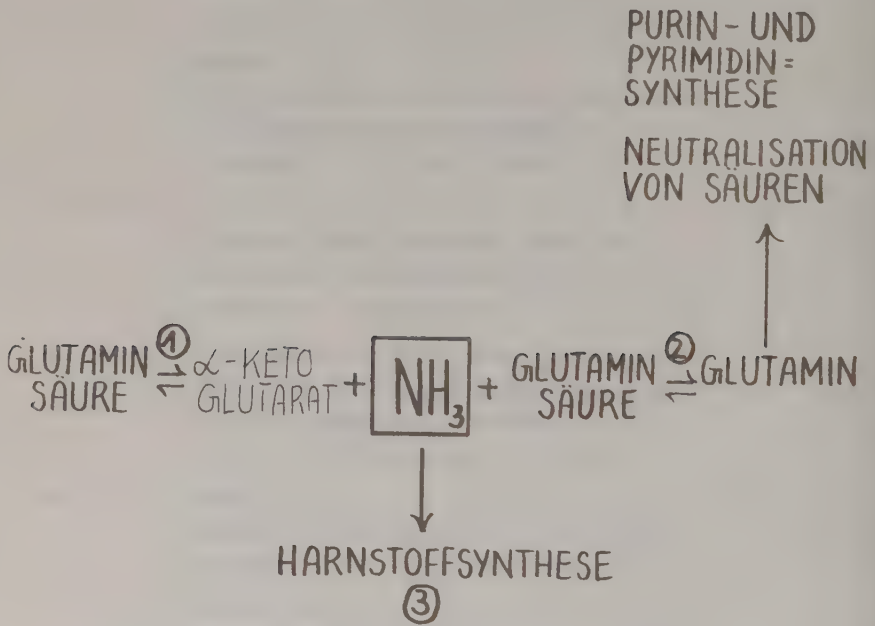
Literatur

2. Blaschko, H.
- 2.1 "The Amino Acid Decarboxylases of Mammalian Tissue"
Adv. Enzymol. 5, 67 (1945)
- Guggenheim, M.
"Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels"
Karger, Basel 1951
- 2.2.1 Braunstein A.E. u. Kritzmann, M.G.
"Über den Ab- und Aufbau von Aminosäuren durch Umaminierung"
Enzymologia 2, 129 (1937)
- Meister, A.
"Transamination in Amino Acid Metabolism"
Federation Proc. 14, 683 (1955)
- 2.2.1.1 Braunstein, A.E.
- 2.2.1.2 "Transamination and the Integrative Functions of the Dicarboxylic Acids in Nitrogen Metabolism"
Adv. Prot. Chem. 3, 1 (1947)
- 2.2.1.3 Meister, A.
"Enzymatic Transfer of Alpha - Amino Groups. Role of Glutamine and Asparagine in Transamination"
Science 120, 44 (1954)
- 2.2.1.4 Snell, E.E.
"Chemical Structure in Relation to Biological Activities of Vitamin B₆"
Vitamins and Hormones 16, 77 (1958)
- Meister, A.
"Enzymatic Transfer of Alpha - Amino Groups. Relationship of Phosphorylated Derivates of Vitamin B₆ to Transamination"
Science 120, 48 (1954)

- 2.2.1.5 Karmen, A., Wroblewsky, F. u. LaDue, I.S.
 "Transaminase Activity in Human Blood"
 J. Clin. Invest. 34, 126 (1955)
- 2.2.2 Dewan, J.G.
 "The L - Glutamic Dehydrogenase of
 Animal Tissue"
 Biochem. J. 32, 1378 (1938)
- Dewan, J.G.
 "Coenzym - linked Reactions involving
 L (+) Glutamic Dehydrogenase"
 Biochem. J. 33, 549 (1939)
- 2.2.2.1 Braunstein, A.E. u. Bychkov, S.M.
 "A Cell - free Enzymatic Model of
 L - Amino - acid Dehydrogenase"
 Nature 144, 751 (1939)
- Braunstein, A.E. u. Azarh, R.M.
 "The Mode of Deamination of L - Amino
 Acids in Surviving Tissues"
 J. Biol. Chem. 157, 421 (1945)
- 2.2.2.2 Krebs, H.A.
 "The D- and L- Amino Acid Oxidases"
 Biochem. J. 41, § XXXIV (1947)
- Krebs, H.A.
 "Metabolism of Amino Acids.
 Deamination of Amino Acids"
 Biochem. J. 29, 1620 (1935)



REAKTIONSMÖGLICHKEITEN DES AMMONIAKS



3. Verwendung des Ammoniaks im Organismus

Was geschieht nun mit dem bei der oxydativen Desaminierung anfallenden Ammoniak ?

Freies Ammoniak wirkt schon in geringer Konzentration stark neurotoxisch und muß deshalb sofort umgesetzt werden.

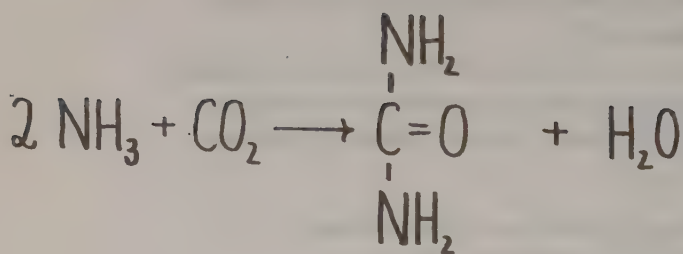
3.1 Hierfür gibt es verschiedene Reaktionsmöglichkeiten:

1) Es kann zur Umkehr der oxydativen Desaminierung kommen, wobei aus Ammoniak und α -Ketoglutarat wieder Glutaminsäure entsteht.

2) Aus Asparaginsäure und Glutaminsäure können, besonders im Gehirn und in der Leber, die jeweiligen Säureamide Asparagin und Glutamin gebildet werden.

Glutamin dient als Transportform des Stickstoffs, kann aber auch seine Amidgruppe für verschiedene Synthesen und zur Neutralisation von Säuren zur Verfügung stellen.

3) Der wichtigste Weg zur Ausscheidung des Ammoniaks verläuft über die Harnstoffbiosynthese in der Leber.



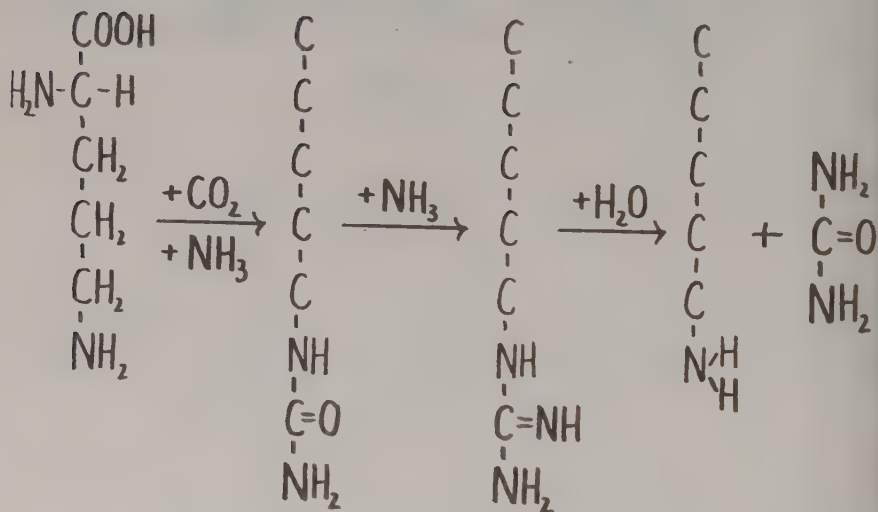
3.2 Der Harnstoffzyklus

3.2.1 Die Bilanzgleichung für die Bildung des Harnstoffs lautet:

2 Ammoniak + CO_2 ergibt Harnstoff + Wasser

Die Biosynthese der 20 - 25 g Harnstoff, die der Mensch täglich ausscheidet, erfolgt ausschließlich in den Mitochondrien der Leber.

REAKTIONSSCHEMA DES HARNSTOFFZYKLUS NACH KREBS



ORNITHIN · CITRULLIN · ARGININ · ORNITHIN + HARNSTOFF

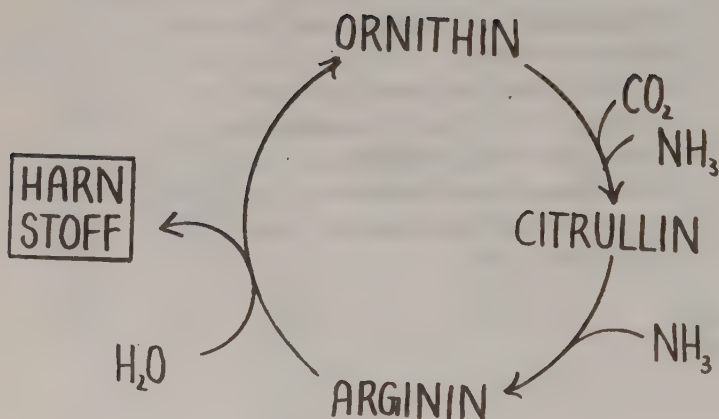
3.2.2 Krebs entdeckte, daß es sich bei dieser Reaktion um einen Kreisprozeß handelt und stellte folgendes Schema auf:

Aus der basischen Aminosäure Ornithin entsteht unter Anlagerung von CO_2 und Ammoniak Citrullin.

Ein weiteres Molekül NH_3 macht aus Citrullin dann Arginin, welches hydrolytisch zu Ornithin und Harnstoff gespalten wird.

Da diese Reaktion einen Kreisprozeß darstellt, d.h., der Ausgangsstoff (in diesem Fall Ornithin) am Ende wieder unverändert erscheint, benützt man als Reaktionsschema oft die zyklische Form:

ZYKLISCHE SCHREIBWEISE:



3.2.2.1 Ornithin steht als Ausgangsstoff oben in der Mitte.

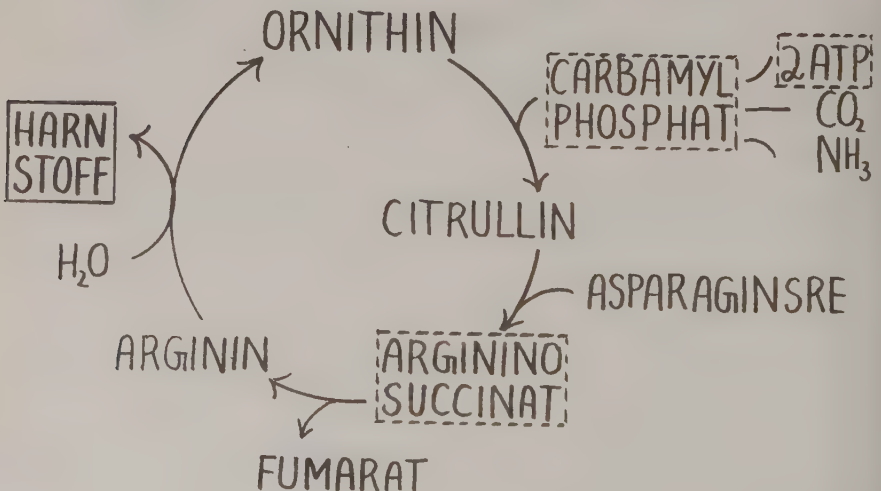
CO_2 und NH_3 werden angelagert, und es entsteht Citrullin.

Aus Citrullin wird unter Anlagerung eines weiteren Ammoniakmoleküls Arginin, das unter Wasseraufnahme Harnstoff abspaltet und so wieder zu Ornithin wird.

EINFACHES SCHEMA (WIEDERHOLUNG)



ERWEITERTES SCHEMA



3.2.3

Obwohl dieses einfache Schema stimmt, müssen aus thermodynamischen Gründen noch einige Zusätze gemacht werden:

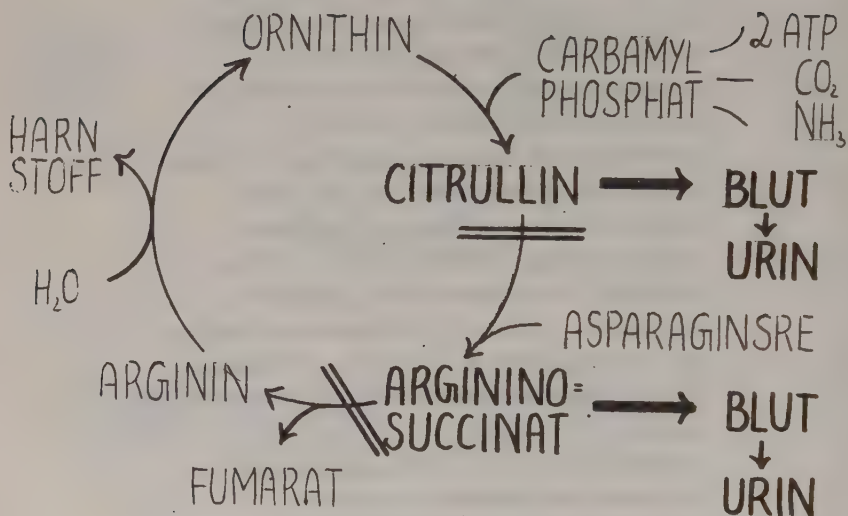
Die Anlagerung von CO_2 und NH_3 an Ornithin geschieht summarisch über das energiereiche Zwischenprodukt Carbamylphosphat, für dessen Synthese 2 Mole ATP verbraucht werden.

Das durch Carbamylphosphat auf Ornithin übertragene Ammoniak ist das freie Ammoniak, das bei der oxydativen Desaminierung anfällt. Die zur Überführung von Citrullin in Arginin nötige NH_2 -Gruppe entstammt allerdings der Asparaginsäure, die mit Citrullin das Kondensationsprodukt Argininosuccinat bildet.

Argininosuccinat wird enzymatisch in Arginin und Fumarat gespalten.

Der letzte Schritt ist dann wieder die hydrolytische Spaltung des Arginins zu Ornithin und Harnstoff.

ENZYMDEFEKTE



3.2.4

Beim Harnstoffzyklus können an vielen Stellen Enzymdefekte auftreten.

So kommt es z.B. beim Fehlen des Kondensationsenzyms, das die Reaktion von Citrullin und Asparaginsäure zu Argininosuccinat katalysiert, zu einer Anhäufung von Citrullin im Blut und zu einer Citrullinurie.

Ein weiterer genetisch bedingter Defekt (bei diesen Patienten wurden 47 Chromosomen beobachtet) ist die Argininosuccinaturie. Bei dieser Krankheit fehlt das Spaltungsenzym, das Argininosuccinat in Arginin und Fumarat zerlegt.

Es kommt zu einem Stoffwechselblock und Argininosuccinat, das wegen des Enzymdefektes nicht weiter umgebaut werden kann, tritt vermehrt in Blut und Harn auf.

Behandelt werden diese Störungen mit einer proteinarmen Diät.

Ad 3)

Prüfen Sie bitte, ob Sie folgende Fragen beantworten können:

- 1) Wie kann Ammoniak im Organismus umgesetzt werden ?
- 2) Nennen Sie ein Beispiel für einen Enzymdefekt im Harnstoffzyklus !

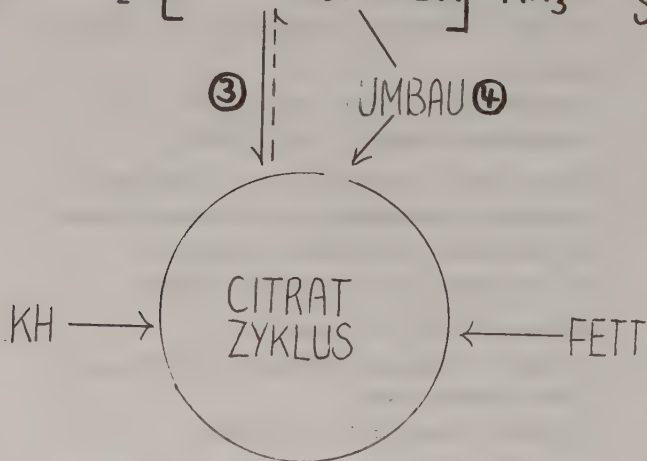
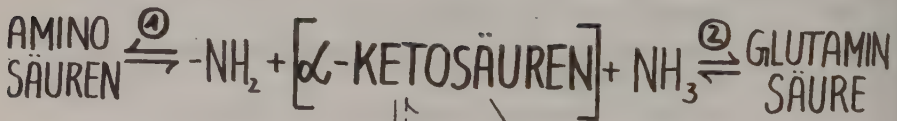
Literatur

3. Cohen, P.P. u. Sallach, H.J.
 "Nitrogen Metabolism of Amino Acids"
 in Greenberg, D.M.
 "Metabolic Pathways"
 2. Aufl., Bd. II, S. 1
 Academic Press, New York, London 1961
- 3.1 Meister, A.
 "Metabolism of Glutamine"
 Physiol. Rev. 36, 103 (1956)
- 3.2 Krebs, H.A. u. Henseleit, K.
 "Untersuchungen über die Harnstoffbildung
 im Tierkörper"
 Zschr. f. Physiol. Chem. 210, 33 (1932)
- Ratner, S.
 "Mechanism of Urea Synthesis"
 Federation Proc. 8, 603 (1949)
- 3.2.3 Jones, M.E., Spector, L. u. Lipmann, F.
 "Carbamyl Phosphate, the Carbamyl Donor
 in Enzymatic Citrulline Synthesis"
 J. Am. Chem. Soc. 77, 819 (1955)
- Burnett, G.H. u. Cohen, P.P.
 "Study of Carbamyl Phosphat- Ornithine
 Transcarbamylase"
 J. Biol. Chem. 229, 337 (1957)
- Ratner, S., Anslow, W.P. Jr., u. Petrack, B.
 "Biosynthesis of Urea.
 VI Enzymatic Cleavage of Argininosuccinic
 Acid to Arginine and Fumaric Acid"
 J. Biol. Chem. 204, 115 (1953)
- 3.2.4 Efron, M.L.
 "Diseases of the Urea Cycle"
 in Stanbury, J.B., Wyngaarde, J.B.
 u. Fredrickson, D.S.
 "The Metabolic Basis of Inherited Disease"
 2. Aufl., S. 393
 McGraw - Hill Book Co., New York 1966

REAKTIONSMÖGLICHKEITEN DER α -KETOSÄUREN

TRANSAMINIERUNG

OXYD. DESAMINIERUNG



4. Verwendung des C- Skeletts im Stoffwechsel

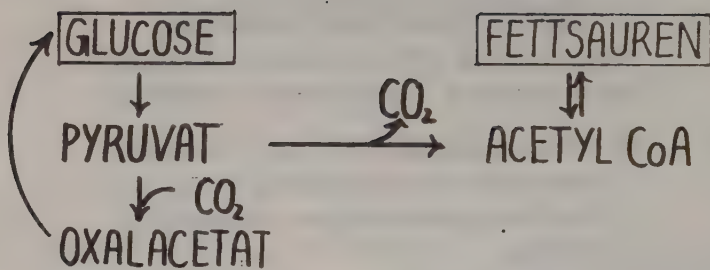
Die bei der Trans- bzw. oxydativen Desaminierung entstandenen α -Ketosäuren haben folgende Reaktionsmöglichkeiten:

- 4.1. 1) Unter Aufnahme einer NH_2 -Gruppe können die α -Ketosäuren wieder zu den korrespondierenden Aminosäuren werden.
- 2) Liegt α -Ketoglutarat vor, kann es zur Umkehr der oxydativen Desaminierung kommen, wobei wieder Glutaminsäure entsteht.
- 3) Manche α -Ketosäuren können direkt in bekannte Abbauewege eingeschleust werden.
- 4) Die anderen werden zuerst umgebaut und nehmen dann an Abbauewegen teil, die dem Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäurenstoffwechsel gemeinsam sind.

Durch die beiden Reaktionsmöglichkeiten 3) und 4) werden die Kohlenstoffskelette der meisten Aminosäuren bei ihrem Abbau direkt oder indirekt zu Verbindungen, die im Citratzyklus weiter umgebaut werden können.

Umgekehrt können auch Zwischenprodukte des Citratzyklus, die ursprünglich dem Kohlenhydrat- oder Fettabbau entstammen, das Kohlenstoffgerüst für die Synthese der nichtessentiellen Aminosäuren bereitstellen.

Deshalb ist es wichtig, zunächst einmal die Grundzüge des Citratzyklus zu betrachten.



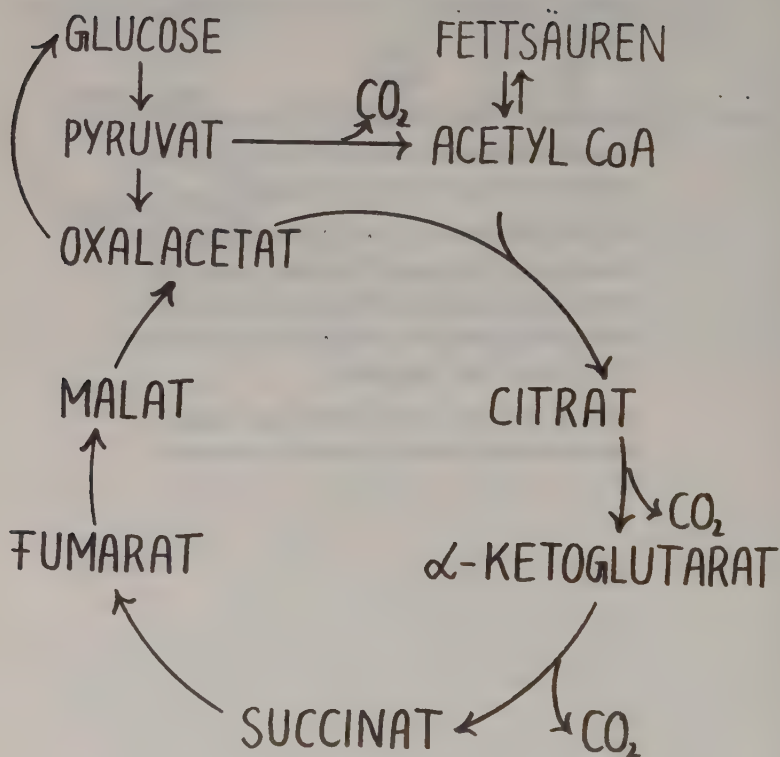
4.2 Der Citratzyklus ist ein gemeinsamer Stoffwechselweg aller Nährstoffe und bildet so einen Verschmelzungspunkt von Kohlenhydrat-, Fett und Protein-stoffwechsel.

4.2.1 Betrachten wir zunächst einmal kurz die Einmündungsstellen der Kohlenhydrate und Fette in den Citratzyklus:

Der Kohlenhydratstoffwechsel führt von Glucose zu Pyruvat. Pyruvat kann nun unter Aufnahme von CO_2 in Oxalacetat übergehen oder zu Acetyl CoA oxydativ decarboxyliert werden.

Acetyl CoA ist aber auch das Hauptabbauprodukt des Fettstoffwechsels.

CITRATZyKLUS



4.2.2

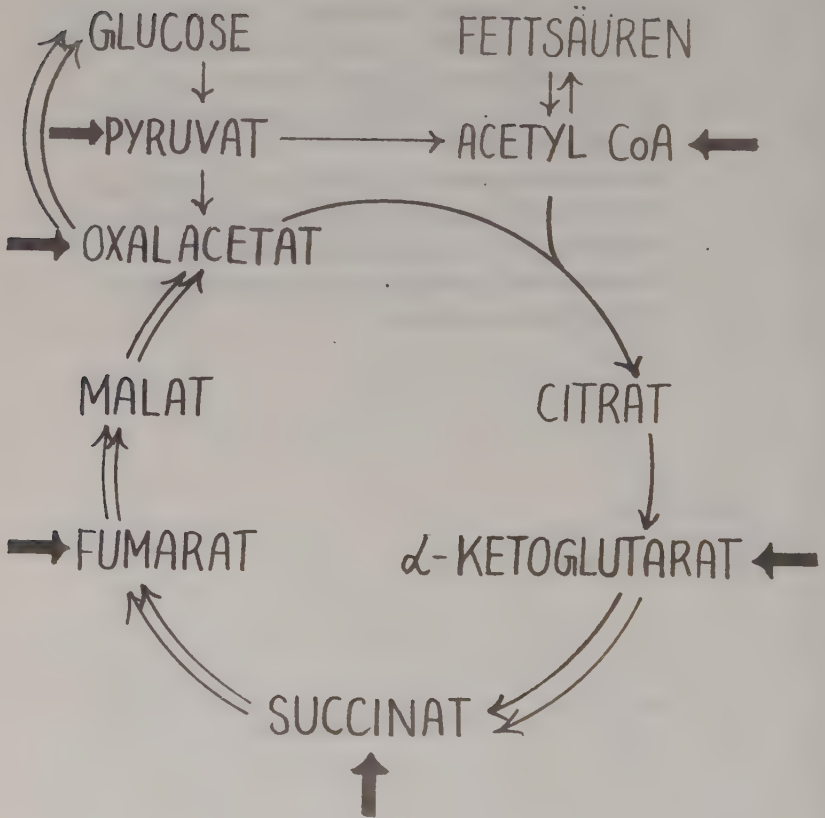
Im Citratzyklus reagiert nun
Acetyl CoA mit Oxalacetat unter
Bildung von Citrat.

Über verschiedene Schritte
(u.a. der Abgabe von CO_2) entsteht
aus Citrat das α -Ketoglutarat.

Es folgt eine oxydative Decarboxylierung
zum Succinat.

Die weiteren Reaktionsschritte verlaufen
über Fumarat, Malat wieder zum Oxalacetat.
Oxalacetat kann den Kreisprozeß wieder
durchlaufen oder aber zur Gluconeogenese
herangezogen werden.

EINMÜNDUNGSSTELLEN DER AS IN DEN CITRATZYKLUS



4.2.3 Wo münden nun die Aminosäuren
in den Citratzyklus ein ?

Die Aminosäuren lassen sich nach
ihren Einmündungsstellen in den
Citratzyklus in zwei Gruppen
gliedern:

4.2.3.1 1) Alle Aminosäuren, die Pyruvat
oder Zwischenprodukte des
Citratzyklus als Abbauprodukt
liefern, können über den Stoffwechsel-
weg der Gluconeogenese in Glucose
übergehen, d.h., sie sind glucoplastisch.

4.2.3.2 2) Alle Aminosäuren, die Acetyl CoA bilden,
können zur Fett- oder Ketonkörperbildung
herangezogen werden, d.h., sie sind
ketoplastisch.

Ad 4) Formulieren Sie bitte selbst die
Antwort auf folgende Frage:

Was geschieht mit den C - Skeletten der
Aminosäuren, den α - Ketosäuren,
im Stoffwechsel ?

Literatur

- 4. Greenberg, D.M.
- 4.1 "Carbon Catabolism of Amino Acids"
in "Metabolic Pathways"
2. Aufl., Bd. II, S. 79
Academic Press, New York, London 1961
- 4.2 Krebs, H.A.
"Der Citronensäurenzyklus" (Nobel-Vortrag)
Zschr. Angew. Chemie 66, 313 (1954)

15

5. (1) Grundtypen der möglichen Störungen
des Aminosäurenstoffwechsels

Welche Aussage trifft nicht zu ?

Angeborene Störungen des AS - Stoffwechsels

- 1) beruhen auf einem Enzym- oder Transportdefekt
- 2) werden mit proteinarmer Diät behandelt
- 3) können durch Vitamingaben gebessert werden
- 4) führen unbehandelt häufig zum Schwachsinn

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"

1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970

S. 54 u. 55

5. (2) Verwendung einer Aminosäure im Organismus

Pyridoxalphosphat ist kein Coenzym für

- 1) die Decarboxylierung
- 2) die Transaminierung
- 3) die oxydative Desaminierung

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"

1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970

S. 37

5. (2) Verwendung einer Aminosäure im Organismus

Die oxydative Desaminierung verläuft in zwei Schritten.

Das Zwischenprodukt ist

- 1) eine α -Ketosäure
- 2) Harnstoff
- 3) eine Iminosäure
- 4) Ammoniak

Richtige Antwort: 3)

Literaturhinweis:

Rapoport, S.M.: "Medizinische Biochemie"
5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1969, S. 421

5. (3) Verwendung des Ammoniaks im Organismus

Zu welcher der unten aufgeführten Synthesen wird kein freier Ammoniak verwendet ?

- 1) Synthese von Glutamin aus Glutaminsäure
- 2) Synthese von Glutaminsäure aus α -Ketoglutarat
- 3) Harnstoffsynthese
- 4) Kreatinsynthese

Richtige Antwort: 4)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"

1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970

S. 59

5. (3) Verwendung des Ammoniaks im Organismus

Welche Aussage trifft nicht zu ?

- 1) Die Harnstoffbiosynthese findet ausschließlich in den Mitochondrien der Leber statt.
- 2) Beim Menschen werden täglich 20 - 25 g Harnstoff produziert.
- 3) Die Argininosuccinaturie und die Citrullinurie sind Enzymdefekte des Harnstoffzyklus.
- 4) Das bei der oxydativen Desaminierung anfallende Ammoniak wird im Harnstoffzyklus auf Ornithin und Citrullin übertragen.
- 5) Die Abspaltung des Harnstoffs vom Arginin geschieht hydrolytisch.

Richtige Antwort: 4)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
 1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970
 S. 62, 63 u. 64

5. (4) Verwendung des C - Skeletts im Stoffwechsel

Wo münden ketoplastische Aminosäuren in den Citratzyklus ein ?

Bei

- 1) α -Ketoglutarat
- 2) Oxalacetat
- 3) Fumarat
- 4) Acetyl CoA
- 5) 1 und 4

Richtige Antwort: 4)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"

1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970

S. 60

1. Saure Aminosäuren

1.1 Asparaginsäure

- 1.1.1 Kondensationsreaktion im Harnstoffzyklus
- 1.1.2 Säureamidbildung (Asparagin)
- 1.1.3 Transaminierung (Oxalacetat)
- 1.1.4 Zusammenfassung

1.2 Glutaminsäure

- 1.2.1 Decarboxylierung (γ -Aminobuttersäure)
- 1.2.2 Säureamidbildung (Glutamin)
- 1.2.3 Reduktion der γ -Carboxylgruppe
(Glutaminsemialdehyd)
- 1.2.4 Transaminierung (α -Ketoglutarat)
- 1.2.5 Zusammenfassung

1.3 Einmündung der sauren Aminosäuren in den Citratzyklus

2. Basische Aminosäuren

2.1 Arginin

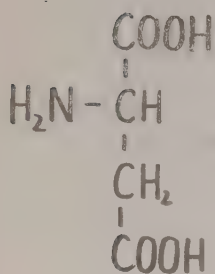
- 2.1.1 Amidgruppe
 - 2.1.1.1 hydrolytische Abspaltung als Harnstoff
 - 2.1.1.2 Kreatinsynthese
- 2.1.2 Ornithin
- 2.1.3 Transaminierung zum Glutaminsemialdehyd
 - 2.1.3.1 Oxydation zur Glutaminsäure
 - 2.1.3.2 Prolinsynthese
 - 2.1.3.3 Hydroxyprolin
- 2.1.4 Zusammenfassung

2.2 Lysin

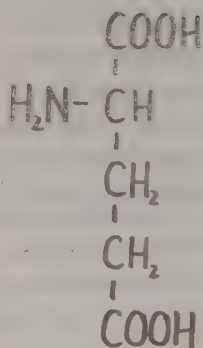
- 2.2.1 Hydroxylysin
- 2.2.2 Lysinabbau
 - 2.2.2.1 glucoplastischer Abbauweg
 - 2.2.2.2 ketoplastischer Abbauweg
- 2.3 Histidin
 - 2.3.1 Histamin
 - 2.3.2 Histidinabbau
 - 2.3.3 mögliche Störungen
 - 2.3.3.1 Transportdefekt (Imidazolaminoacidurie)
 - 2.3.3.2 Stoffwechselenzymdefekt (Histidinämie)
- 2.4 Einmündung der basischen Aminosäuren in den Citratzyklus

3. Multiple-choice-Fragen

SAURE AMINOSÄUREN



ASPARAGINSÄURE



GLUTAMINSÄURE

1. Saure Aminosäuren

Asparaginsäure und Glutaminsäure sind saure Aminosäuren, d.h., sie haben eine Aminogruppe und zwei Carboxylgruppen.

Deshalb nennt man diese sauren Aminosäuren auch " Monoaminodicarbonsäuren ".

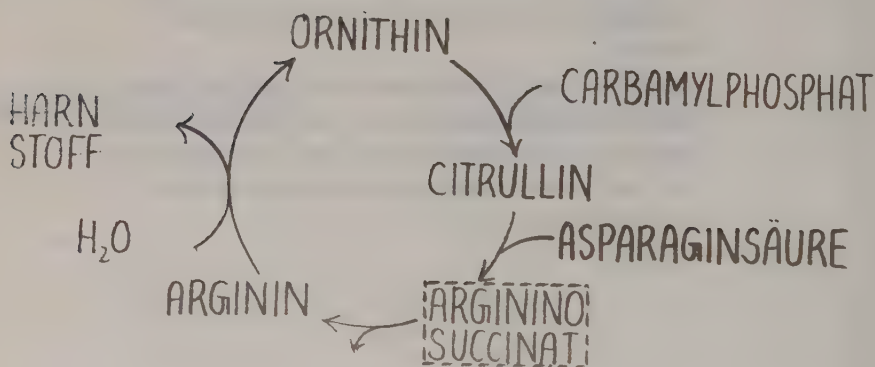
Asparagin- und Glutaminsäure sind beide nicht essentiell, da ihre entsprechenden α -Ketoräuren, Oxalacetat und α -Ketoglutarat, im Citratzyklus laufend synthetisiert werden und daraus dann durch Transaminierung Asparagin- und Glutaminsäure entstehen können.

Die wichtigen Funktionen der Asparaginsäure und der Glutaminsäure bei der Transaminierung und die überragende Rolle der Glutaminsäure bei der oxydativen Desaminierung wurden bereits besprochen.

ASPARAGINSÄURE

①

REAKTION:	REAKTIONSWEISE:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
mit Citrullin	Argininosuccinat	Harnstoffbiosynthese



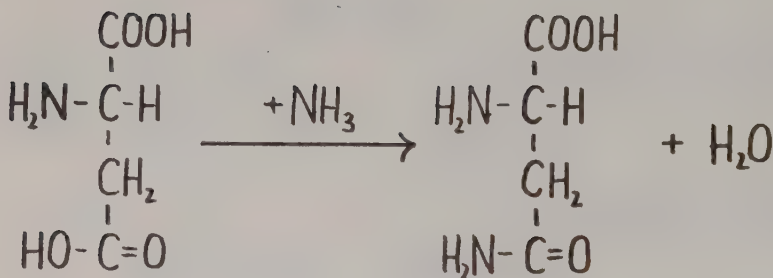
1.1 Bei dem Stoffwechsel der Asparaginsäure sind drei Reaktionswege von besonderer Bedeutung:

1.1.1 1) Die Kondensation von Asparaginsäure mit Citrullin zu Argininosuccinat spielt, wie schon besprochen, bei der Harnstoffbiosynthese eine Rolle.

ASPARAGINSÄURE

②

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
Säureamidbildung	Asparagin	Proteinbaustein



ASPARAGIN

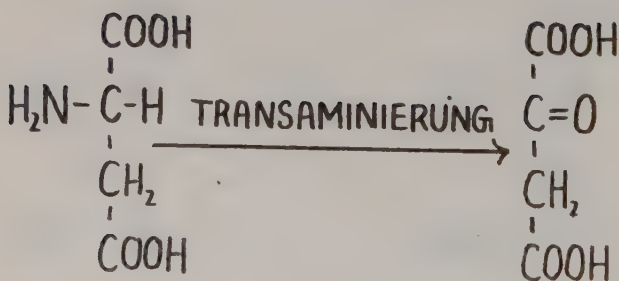
- 1.1.2 2) Besonders im Gehirn und in der Leber wird aus Asparaginsäure das Säureamid Asparagin gebildet.

Bei dieser Reaktion reagiert Ammoniak mit der β -Carboxylgruppe der Asparaginsäure unter Wasseraustritt. Asparagin ist als Proteinbaustein von Bedeutung.

ASPARAGINSÄURE

③

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
Transaminierung	Oxalacetat	Endabbau im Citratzyklus



OXALACETAT

- 1.1.3 3) Als wichtiger Reaktionsweg muß natürlich auch die Transaminierung genannt werden.
Bei der Transaminierung entsteht aus Asparaginsäure Oxalacetat, das dann im Citratzyklus abgebaut wird.

ASPARAGINSÄURE

ZUSAMMENFASSENDES SCHEMA :

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
mit Citrullin	Argininosuccinat	Harnstoffbiosynthese
Säureamidbildung	Asparagin	Proteinbaustein
Transaminierung	Oxalacetat	Endabbau im Citratzyklus

1.1.4

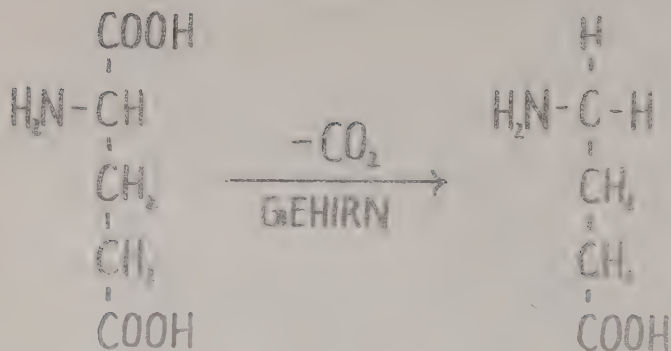
Fassen wir noch einmal die drei wichtigen Reaktionsmöglichkeiten der Asparaginsäure zusammen:

- 1) Asparaginsäure reagiert mit Citrullin zu Argininosuccinat bei der Harnstoffbiosynthese.
- 2) Das bei der Säureamidbildung entstehende Asparagin ist wichtig als Proteinbaustein.
- 3) Die korrespondierende α -Ketosäure der Asparaginsäure ist Oxalacetat, das direkt in den Citratzyklus einmündet.

GLUTAMINSÄURE

①

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	FUNKTION:
Decarboxylierung	- Aminobuttersäure	Ganglienglocker im ZNS



γ -AMINO BUTTERSÄURE

1.2

Auch beim Stoffwechsel der
Glutaminsäure
sind verschiedene Reaktions-
möglichkeiten zu besprechen.

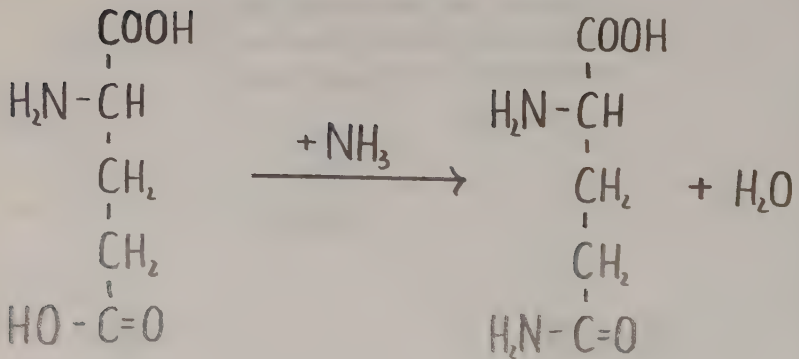
1.2.1

- 1) Die Glutaminsäure hat im Gehirn
eine spezielle Funktion.
Sie wird nur im ZNS zur
 γ -Aminobuttersäure decarboxyliert.
Das Coenzym dieser Reaktion ist
Pyridoxalphosphat.
 γ -Aminobuttersäure wirkt als
Inhibitor bei der synaptischen
Übertragung im ZNS, also als
natürlicher "transquilizer".

GLUTAMINSÄURE

②

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION
Säureamidbildung	Glutamin	Hauptammoniakspeicher verschiedene Synthesen Abtransport u. Bindung des NH_3 im ZNS



GLUTAMIN

1.2.2

2) Das Glutamin, das bei der Säureamidbildung aus Glutaminsäure entsteht, wurde ja schon einmal besprochen.

Es ist der Hauptammoniakspeicher des Organismus und kann leicht Ammoniak zur Neutralisation von Säuren, zur Purin- und Pyrimidinsynthese oder zur Bildung von Aminosuktern bereitstellen.

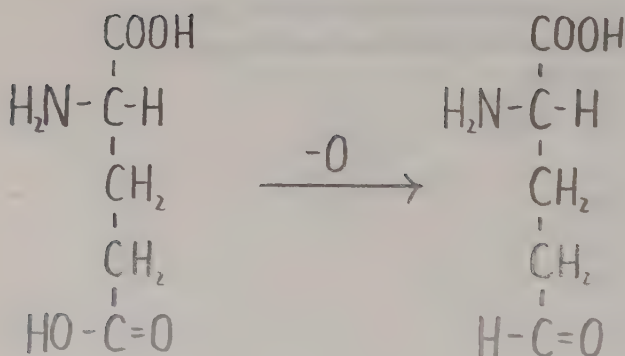
Außerdem dient die Glutaminbildung der Bindung und dem Abtransport des toxischen NH_3 aus dem ZNS.

Die Glutaminbildung ist die einzige Möglichkeit der Stickstoffabgabe des ZNS.

GLUTAMINSÄURE

③

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
Reduktion der γ -Carboxylgruppe	Glutaminsemialdehyd	Biosynthese von Ornithin, Prolin und Hydroxyprolin



GLUTAMINSEMIALDEHYD

1.2.3

- 3) Bei der Reduktion der
 γ -Carboxylgruppe entsteht
Glutaminsemialdehyd.

Diese Verbindung ist bei der
Biosynthese der Aminosäuren
Ornithin, Prolin und Hydroxyprolin
wichtig und wird mit diesen zusammen
behandelt werden.

GLUTAMINSÄURE

ZUSAMMENFASSENDES SCHEMA:

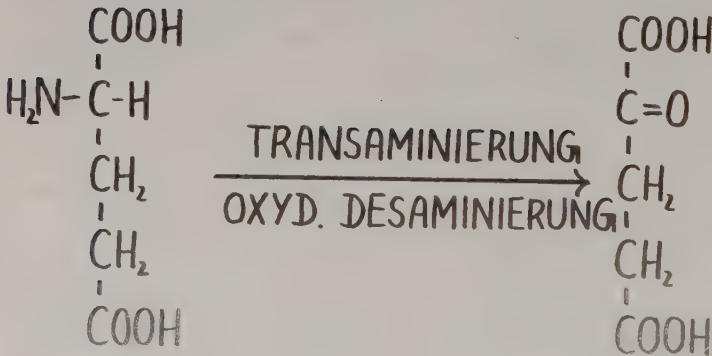
REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG bzw. FUNKTION:
Decarboxylierung	γ -Aminobuttersäure	Ganglienblocker im ZNS
Säureamidbildung	Glutamin	Hauptammoniakspeicher verschiedene Synthesen Bindung u. Abtransport des NH_3 im ZNS
Reduktion der γ -Carboxylgruppe	Glutaminsemialdehyd	Biosynthese v. Ornithin, Prolin u. Hydroxyprolin
Trans- bzw. oxyd. Desaminierung	α -Ketoglutarat	Endabbau im Citratzyklus

- 1.2.4 4) Transaminiert bzw. oxydativ
desaminiert wird die Glutaminsäure
zu α -Ketoglutarat.
 α -Ketoglutarat wird dann im
Citratzyklus weiter abgebaut.

GLUTAMINSÄURE

(4)

REAKTION:	REAKTIONSPRODUKT:	STOFFWECHSELWEG:
Trans- bzw. oxyd. Desaminierung	α -Ketoglutarat	Endabbau im Citratzyklus

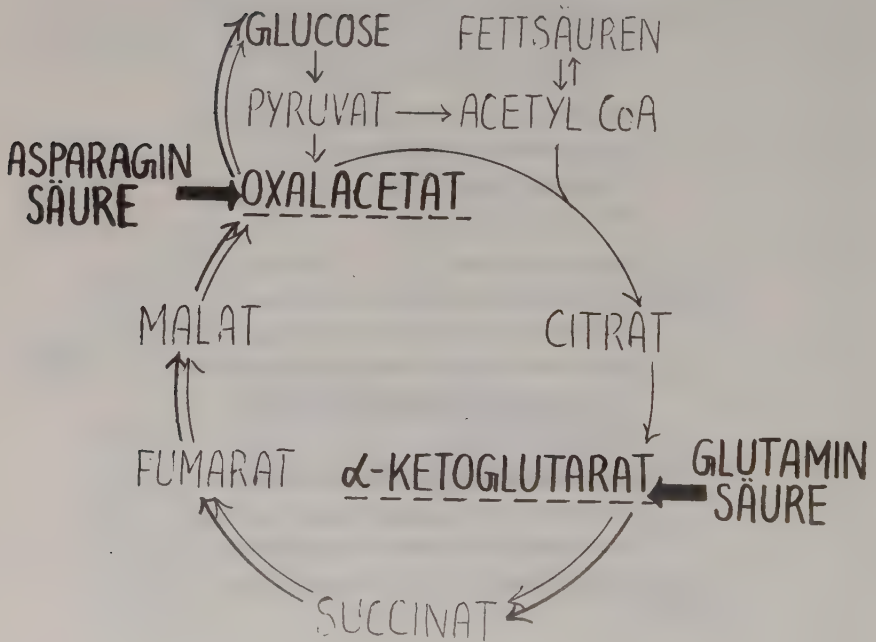


α -KETOGLUTARAT

1.2.5 Sehen wir uns auch bei der Glutaminsäure zur Wiederholung ein zusammenfassendes Schema an:

- 1) Das Decarboxylierungsprodukt der Glutaminsäure ist die γ -Aminobuttersäure, die als Ganglienblocker in der grauen Substanz des ZNS fungiert.
- 2) Glutamin ist der Hauptammoniak-speicher des Organismus und entsteht aus Glutaminsäure durch Säureamidbildung.
- 3) Reduziert man die γ - Carboxyl - gruppe der Glutaminsäure, so entsteht Glutaminsemialdehyd, der bei der Biosynthese von Ornithin, Prolin und Hydroxyprolin eine Rolle spielt.
- 4) Das Reaktionsprodukt der Trans- bzw. oxydativen Desaminierung ist die korrespondierende α -Ketosäure der Glutaminsäure, α -Ketoglutarat.

EINMÜNDUNGSSTELLEN DER SAUREN AS IN DEN CITRATZYKLUS



1.3

Zuletzt seien noch die Einmündungsstellen der Asparaginsäure und der Glutaminsäure in den Citratzyklus erwähnt:

Oxalacetat, die korrespondierende α -Ketosaure zu Asparaginsäure, ist ein direktes Ausgangssubstrat der Gluconeogenese.

Die zu Glutaminsäure korrespondierende Ketosaure α -Ketoglutarat wird im Citratzyklus zu Oxalacetat umgesetzt und ist also ebenfalls ein Glucosebildner.

Nach der Definition sind so die sauren Aminosäuren, also Asparaginsäure und Glutaminsäure, glucoplastisch.

Ad 1) Versuchen Sie bitte, die folgende Frage zu beantworten:

Inwieweit reagieren Asparaginsäure und Glutaminsäure ähnlich

- a) in Bezug auf ihre Ladung
- b) bei der Transaminierung
- c) bei der Ammoniakbindung
- d) in Bezug auf ihre Einmündungsstelle in den Citratzyklus ?

Literatur

- 1.1.1 Ratner, S. u. Pappas, A.
"Enzymatic Mechanism of Arginine
Synthesis from Citrulline"
J. Biol. Chem. 179, 1183 (1949)

Ratner, S. u. Pappas, A.
"Arginine Synthesis from Citrulline
in Liver Homogenates"
J. Biol. Chem. 179, 1199 (1949)

Ratner, S. u. Petrack, B.
"Further Studies on Arginine Synthesis
from Citrulline"
J. Biol. Chem. 191, 693 (1951)
- 1.1.2 Al-Dawody, A.M.H. u. Varner, J.E.
"Biosynthesis of Asparagine"
Federation Proc. 20, 10c (1961)

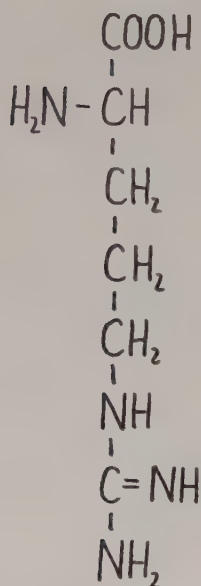
Ravel, J.M., Norton, S.J., Humphreys, J.S.
u. Shive, W.
"Asparagine Biosynthesis in Lactobacillus
arabinosus and its Control by Asparagine
through Enzyme Inhibition and Repression"
J. Biol. Chem. 237, 2845 (1962)
- 1.1.3 Meister, A. u. Fraser, P.E.
"Enzymatic Formation of L-Asparagine by
Transamination"
J. Biol. Chem. 197, 319 (1952)
- 1.2.1 Wingo, W.J. u. Awapara, J.
"Decarboxylation of L-Glutamic Acid by Brain"
J. Biol. Chem. 187, 267 (1950)

Roberts, E. u. Frankel, S.
"Further Studies of Glutamic Acid
Decarboxylase in Brain"
J. Biol. Chem. 190, 505 (1951)

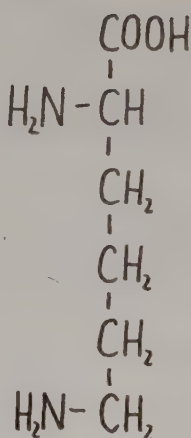
Elliot, K.A.C. u. Jaspers, H.A.
"Gamma-Aminobutyric Acid"
Physiol. Rev. 39, 383 (1959)

- 1.2.2 Meister, A.
 "Glutamine Synthesis"
 in Boyer, P.D., Lardy, H. u. Myrbäck, K.
 "The Enzymes"
 2. Aufl., Bd. VI, S. 443
 Academic Press, New York 1962
- Meister, A.
 "Metabolism of Glutamine"
 Physiol. Rev. 36, 103 (1956)
- 1.2.3 Stetten, M.R. u. Schoenheimer, R.
 "The Metabolism of L (-) - Proline
 Studied with the Aid of Deuterium and
 Isotopic Nitrogen"
 J. Biol. Chem. 153, 113 (1944)
- Peisach, J. u. Strecker, H.J.
 " The Interconversion of Glutamic Acid
 and Proline.
 V The Reduction of Δ^1 Pyrroline 5- Carboxylic
 Acid to Proline"
 J. Biol. Chem. 237, 2255 (1962)
- 1.2.4 Krebs, H.A., Eggleston, L.V. u. Hems, R.
 "Synthesis of Glutamic Acid in Animal Tissues"
 Biochem. J. 43, 406 (1948)
- 1.3 Meister, A.
 "Metabolism of the Carbon Chain"
 in "Biochemistry of the Amino Acids"
 2. Aufl., Bd. I, S. 293
 Academic Press, New York, London 1965

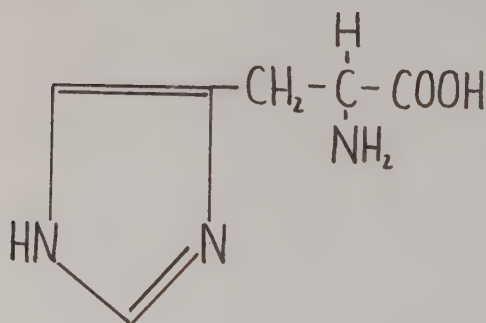
BASISCHE AMINOSÄUREN



ARGININ



LYSIN



HISTIDIN

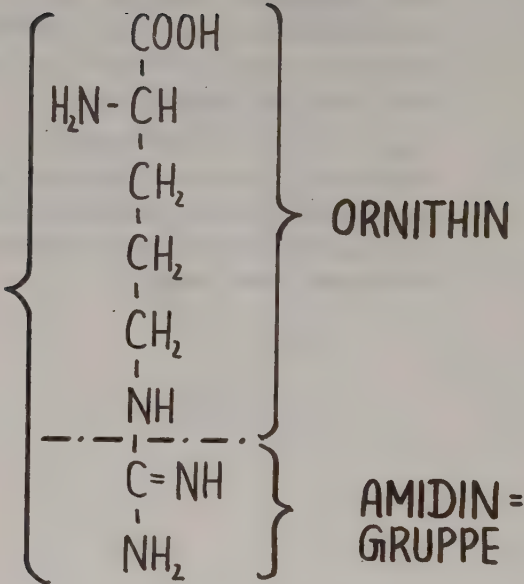
2.

Basische Aminosäuren

Die Aminosäuren Arginin, Lysin und Histidin enthalten eine zusätzliche basische Gruppe und zählen so zu den basischen Aminosäuren.

Arginin, Lysin und Histidin bilden bei der Eiweißsynthese die basischen Proteine des Zellkerns und spielen so bei allen reproduktiven Vorgängen eine Rolle.

ARGININ



2.1 Besonders

Arginin

kommt in großer Konzentration in den Nucleoproteiden vor. Obwohl Arginin im Harnstoffzyklus synthetisiert wird und somit nicht essentiell ist, können Mangelercheinungen auftreten, die sich in einer Störung der Spermatogenese manifestieren.

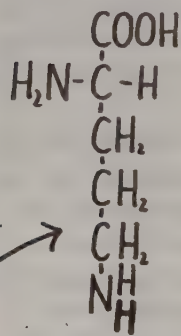
Ein weiteres Anzeichen für die besondere Bedeutung des Arginins bei der Reproduktion von Geweben ist, daß bei der Zerstörung des Arginins in einem Tumorgewebe eine deutliche Hemmung des Wachstums beobachtet wurde.

- 2.1.1 Der Stoffwechsel des Arginins beginnt mit der Abspaltung der Amidgruppe, so daß Ornithin übrig bleibt.

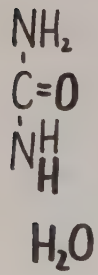
①

HYDROLYTISCHE ABSPALTUNG DER AMIDIN-GRUPPE ALS HARNSTOFF (IN DER LEBER)

ORNITHIN



HARNSTOFF



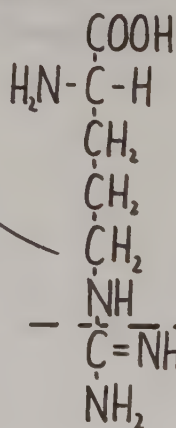
CARBAMYL PHOSPHAT

CITRULLIN

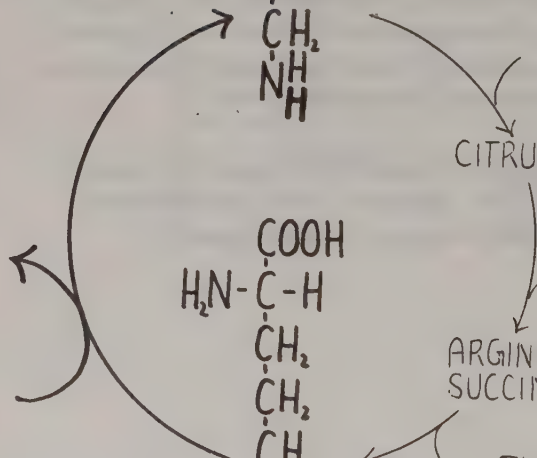
ASPARAGIN SAURE

ARGININO SUCCINAT

FUMARAT



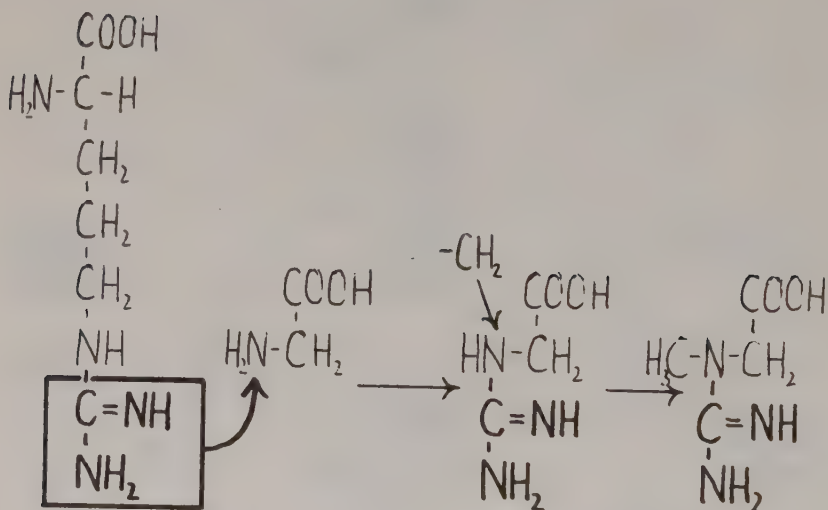
ARGINININ



2.1.1.1 Im Harnstoffzyklus wird die
Amidingruppe des Arginins
hydrolytisch als Harnstoff
abgespalten, und es entsteht
wieder Ornithin.

②

KREATINSYNTHESE (IM MUSKEL)



ARGININ

GLYZIN

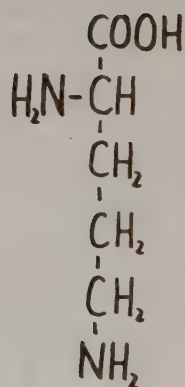
GUANIDIN
ESSIGSÄURE

KREATIN

- 2.1.1.2 Im Muskel entsteht durch die Anlagerung der Amidgruppe an Glycin Guanidinessigsäure. Diese geht durch Einlagerung einer CH_2 - Gruppe in Kreatin über.

Kreatinphosphat ist ein wichtiger Speicher für energiereiches Phosphat bei der Muskelkontraktion.

ARGININ = AMIDINGRUPPE =



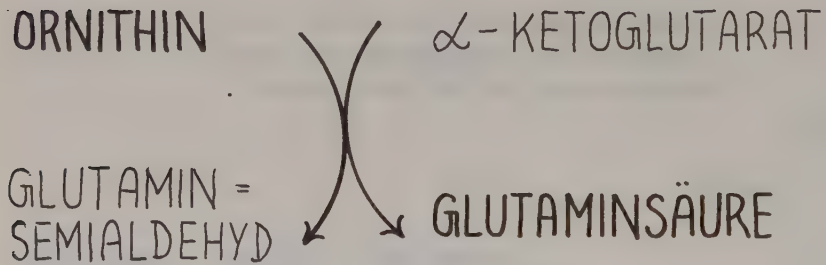
ORNITHIN

2.1.2 Da Arginin "amidiertes Ornithin" ist, bleibt nach der Abspaltung der Amidgruppe in jedem Falle Ornithin zurück.

Ornithin

kommt nur als freie Aminosäure und nicht als Proteinbaustein vor und ist so auch nicht in der DNA kodiert.

TRANSAMINIERUNG DER δ -AMINOGRUPPE

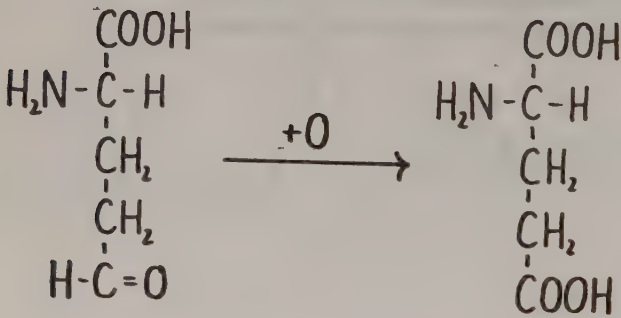


2.1.3 Der erste Schritt des Ab- bzw. Umbaus von Ornithin besteht in der Übertragung seiner δ -Aminogruppe auf α -Ketoglutarat in einer Transaminierungsreaktion. Aus Ornithin wird dabei Glutaminsemlaldehyd.

Für Glutaminsemlaldehyd gibt es zwei wichtige Verwendungsmöglichkeiten:

REAKTIONSMÖGLICHKEITEN DES GLUTAMINSEMIALDEHYDS

① IN DER NIERE

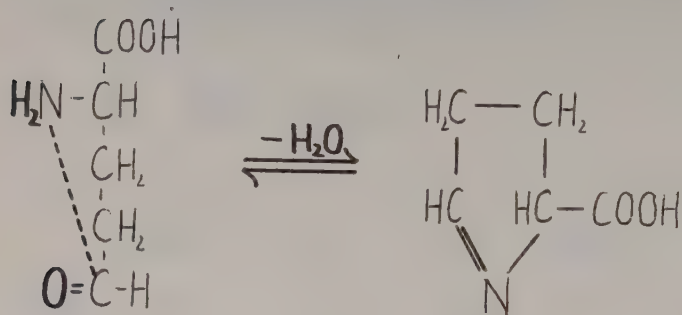


GLUTAMIN-
SEMIALDEHYD

GLUTAMINSÄURE

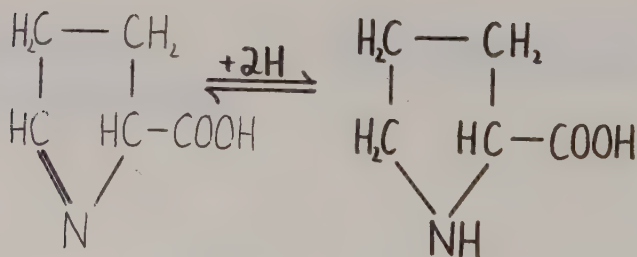
- 2.1.3.1 1) In der Niere kann Glutaminsemialdehyd
zu Glutaminsäure oxydiert werden.

② PROLINSYNTHESE



GLUTAMIN-
SEMIALDEHYD

PYRROLIN-
CARBONSÄURE



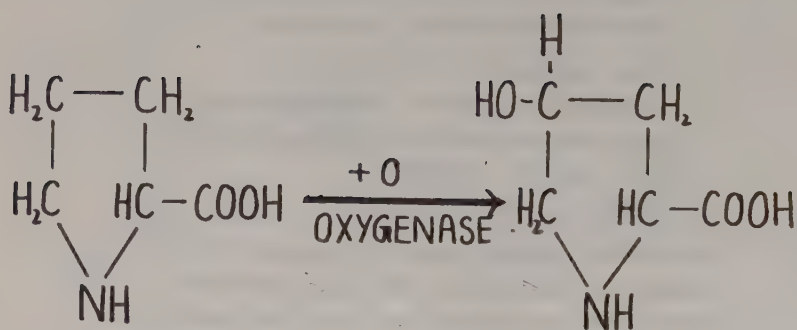
PYRROLIN-
CARBONSÄURE

PROLIN

- 2.1.3.2 2) Aus Glutaminsemialdehyd kann durch Ringschluß unter Wasserabspaltung Pyrrolincarbonsäure entstehen.

Wird an die Doppelbindung der Pyrrolincarbonsäure Wasserstoff angelagert, so ist das Reaktionsprodukt eine neue Aminosäure, Prolin.

Prolin ist keine primäre, sondern eine sekundäre Aminosäure und kann deshalb nur in die Knickstellen der α -Helixstränge eingebaut werden.



PROLIN

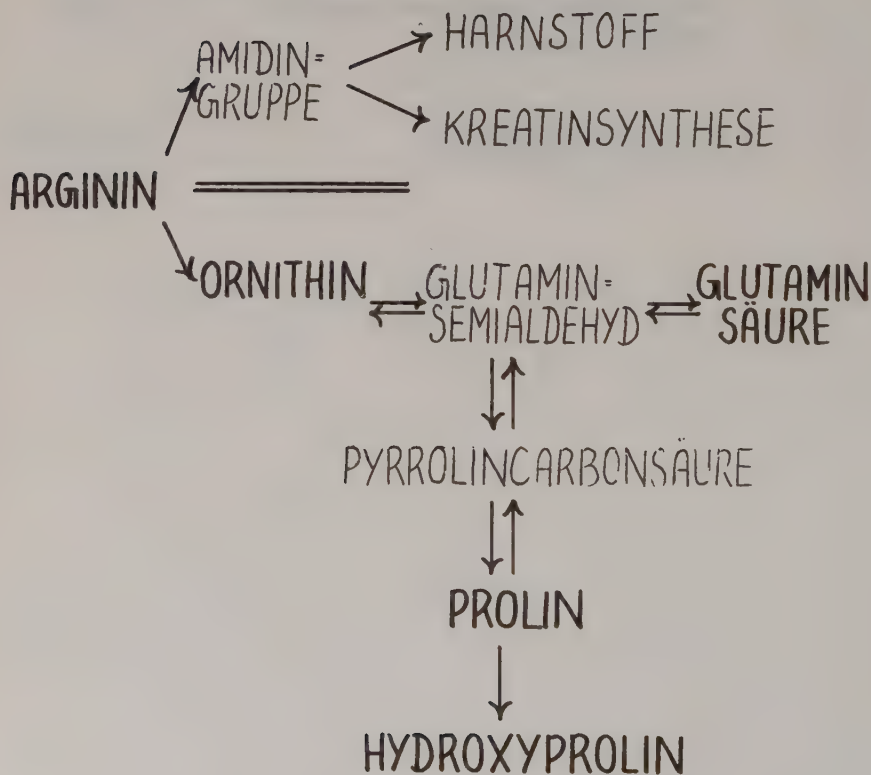
HYDROXYPROLIN

2.1.3.3 Liegt Prolin im Peptidverband vor, so kann es in einer irreversiblen Reaktion mit Hilfe einer Oxygenase in Hydroxyprolin übergehen. Auch Hydroxyprolin ist eine sekundäre Aminosäure.

Prolin und Hydroxyprolin sind wichtige Bestandteile des kollagenen Bindegewebes. Werden große Mengen an Hydroxyprolinpeptiden im Harn ausgeschieden (Marfan's Syndrom), weist das auf eine Zerstörung des Körperkollagens hin.

ARGININ : ORNITHIN , PROLIN
HYDROXYPROLIN

ZUSAMMENFASSENDES SCHEMA :



2.1.4

Fassen wir noch einmal alle Reaktionsschritte des Arginins in einem Schema zusammen:

Arginin besteht aus einer Amidgruppe und Ornithin.

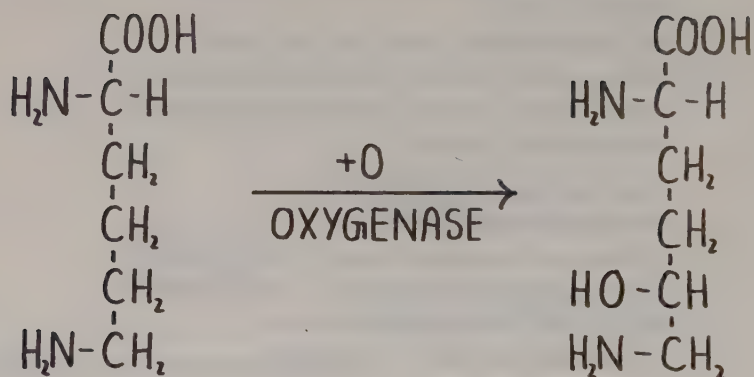
Die Amidgruppe kann in der Leber hydrolytisch als Harnstoff abgespalten oder aber im Muskel zur Kreatinsynthese herangezogen werden.

Ornithin wird transaminiert zu Glutaminsemialdehyd.

Glutaminsemialdehyd kann in der Niere zu Glutaminsäure oxydiert werden oder aber durch einen Ringschluß in Pyrrolincarbonsäure übergehen.

Durch Wasserstoffanlagerung an die Doppelbindung der Pyrrolincarbonsäure entsteht die sekundäre Aminosäure Prolin, die in einer irreversiblen Reaktion in Hydroxyprolin übergehen kann.

LYSIN



LYSIN

HYDROXYLYSIN

2.2

Lysin

ist eine essentielle Aminosäure mit 6 C - Atomen und zwei Aminogruppen.

Die biologische Wertigkeit der Getreideproteine wird durch Lysin limitiert, da diese essentielle Aminosäure in nur sehr geringer Menge darin vorliegt.

2.2.1

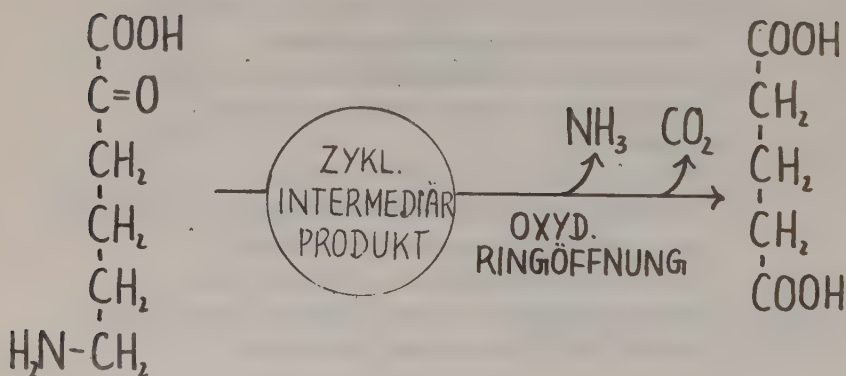
Analog zu Prolin - Hydroxyprolin kann auch Lysin Hydroxylysin bilden. Hydroxylysin kommt im Kollagen und in den Enzymen Trypsin und Chymotrypsin vor.

Lysin zeigt ein von den anderen Aminosäuren abweichendes Verhalten. Es nimmt nicht an den reversiblen Transaminierungen teil, d.h. es kann wohl seine NH_2 - Gruppe abgeben, aber keine neue Aminogruppe aufnehmen.

ABBAU VON LYSIN

1. SCHRITT: TRANSAMINIERUNG DER
 α -AMINOGRUPPE

2. SCHRITT:



ZU LYSIN
KORRESPONDIERENDE
 α -KETOSÄURE

GLUTARSÄURE

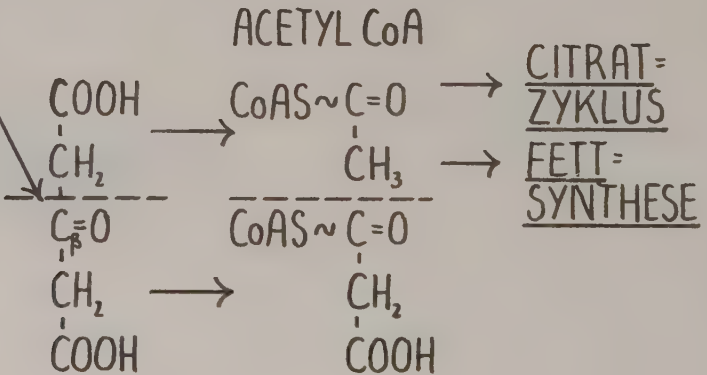
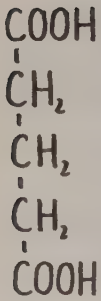
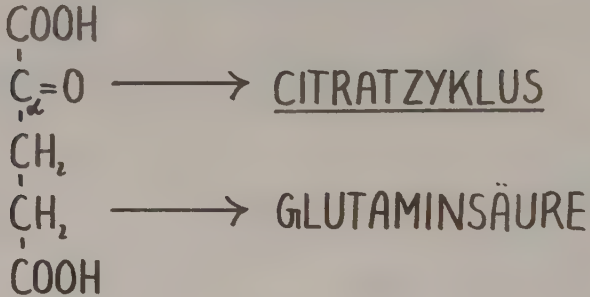
2.2.2 Der Abbau des Lysins beginnt mit einer Transaminierung der α -Aminogruppe.

Die weiteren Reaktionsschritte verlaufen über ein zyklisches Intermediärprodukt, das nach einer Umlagerung oxydativ gespalten und weiter zur Glutarsäure umgebaut wird.

LYSINABBBAU

3. SCHRITT:

α -KETOGLUTARAT



β -KETOGLUTARAT MALONYL CoA

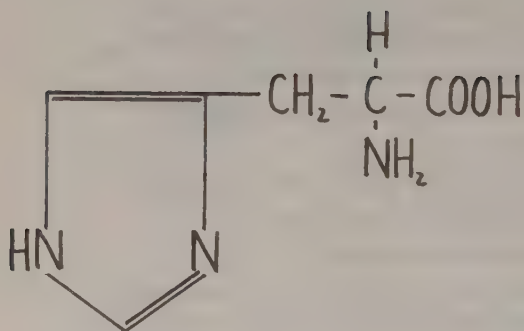
2.2.2.1 Die Glutarsäure kann nun

- 1) in α -Ketoglutarat übergehen und damit direkt in den Citratzyklus einmünden oder durch Aufnahme einer Aminogruppe Glutaminsäure bilden.

2.2.2.2 Glutarsäure kann aber auch

- 2) wie eine Fettsäure zu β -Ketoglutarat abgebaut werden.
 β -Ketoglutarat wird dann in Malonyl CoA und Acetyl CoA gespalten.
Acetyl CoA kann in den Citratzyklus einmünden oder aber zur Bildung von Ketonkörpern bzw. Fetten herangezogen werden.

HISTIDIN



2.3

Histidin

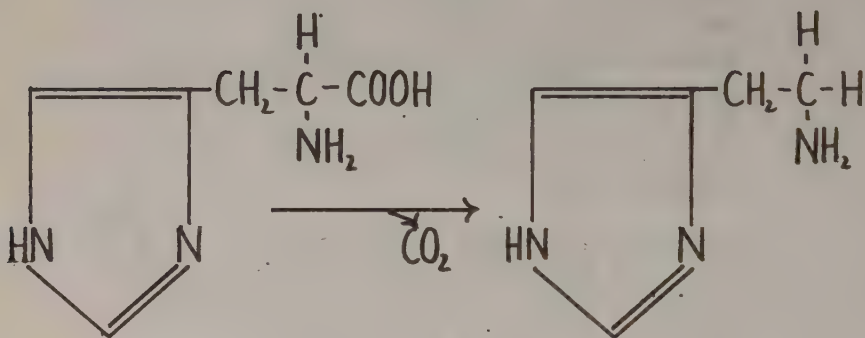
ist aus einem Imidazolring und einer Seitenkette aufgebaut.

Der Imidazolring vermittelt bei Enzymen die Bindung des Substrates an das aktive Zentrum.

Er ist auch für die Bindung des Farbstoffes Häm an das Globin verantwortlich.

Histidin ist bedingt essentiell, d.h., zum Wachstum ist die Zufuhr unbedingt nötig, während erwachsene Organismen zumindest kurze Zeit ihr N-Gleichgewicht auch ohne Nahrungshistidin aufrecht erhalten können.

DECARBOXYLIERUNG DES HISTIDINS



HISTIDIN

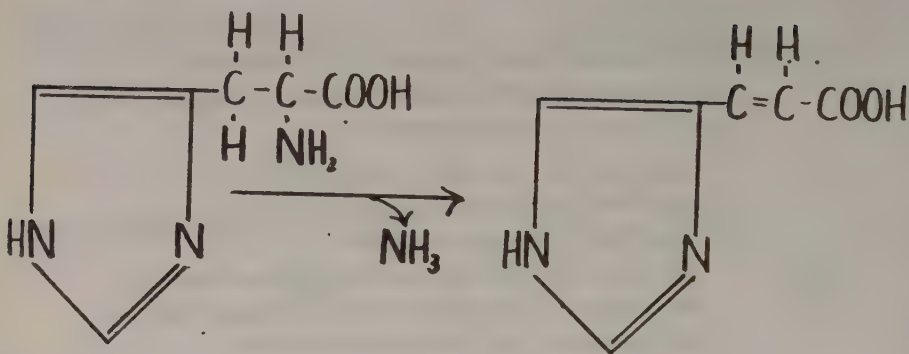
HISTAMIN

2.3.1 Wichtig ist beim Histidinstoffwechsel vor allem das Decarboxylierungsprodukt, also das " biogene Amin ".

Histamin ist ein Gewebshormon und liegt in den Zellen in biologisch inaktiver Speicherform vor.

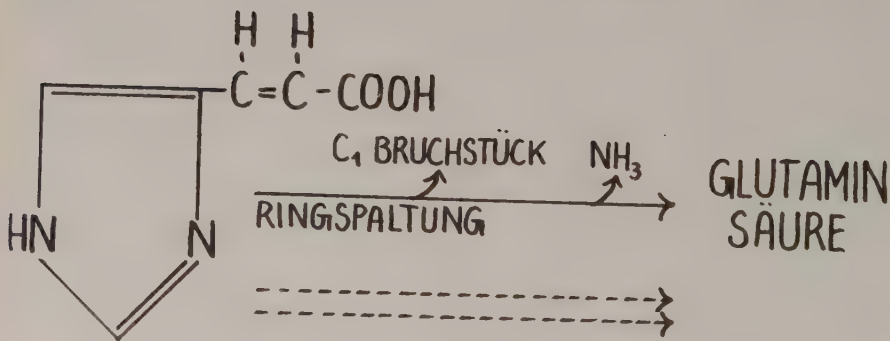
Histamin ist bei allergischen Reaktionen beteiligt, es erweitert die Blutkapillaren und steigert die Magensaftsekretion.

HISTIDINABBAU



HISTIDIN

UROCANINSÄURE



UROCANINSÄURE

GLUTAMIN
SÄURE

2.3.2

Der Abbau des Histidins unterscheidet sich von den übrigen Aminosäuren.

Er beginnt mit einer nichtoxydativen Desaminierung zur Urocaninsäure.

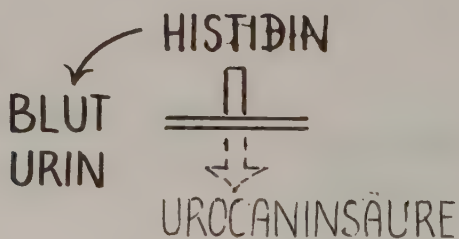
Von dort aus gibt es drei Abbauewege, wobei der wichtigste durch eine hydrolytische Ringspaltung eingeleitet wird und dann, nach Abgabe eines C_1 - Bruchstückes und Ammoniak Glutaminsäure entsteht.

ANGEBORENE STÖRUNGEN DES HISTIDINSTOFFWECHSELS

ANGEBORENE STÖRUNGEN

TRANSPORTDEFEKT
IMIDAZOL AMINOACIDURIE

ENZYMDEFEKT
HISTIDINÄMIE



2.3.3 Am Histidinstoffwechsel kann man gut noch einmal die Grundtypen der möglichen Störungen aufzeigen.

Alle angeborenen Störungen beruhen entweder auf einem Transportdefekt oder auf einem Stoffwechselenzymdefekt.

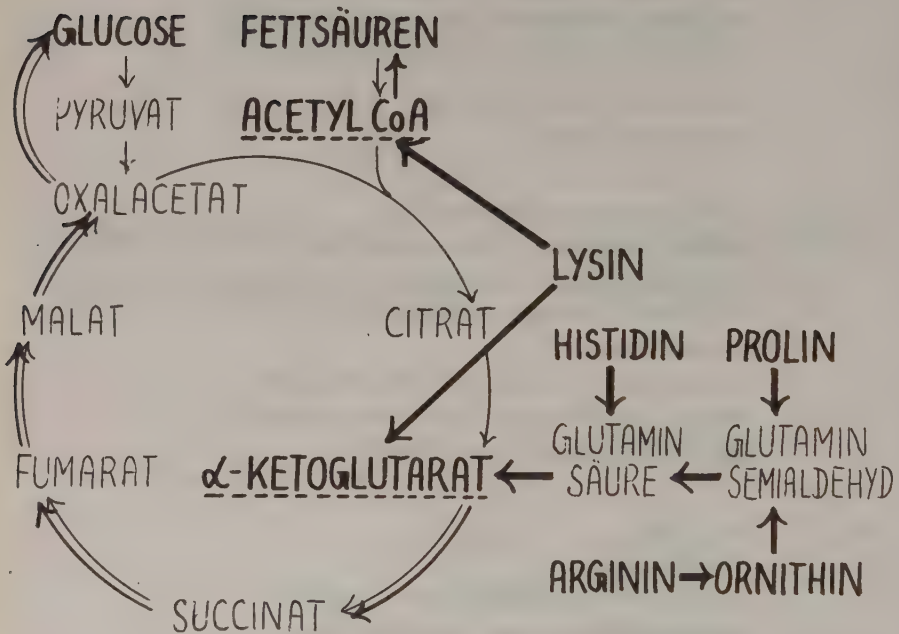
Beim Histidinstoffwechsel können beide Arten auftreten:

2.3.3.1 Die Imidazolaminoacidurie beruht auf einem Transportdefekt für Imidazolkörper und führt zur Blindheit und einer Hemmung der geistigen Entwicklung.

Bei dieser Krankheit wird eine große Menge Histidin bzw. histidinverwandter Stoffe im Harn ausgeschieden.

2.3.3.2 Bei der Histidinämie liegt ein Enzymdefekt vor, der den ersten Schritt des Histidinabbaus, die Umwandlung zur Urocaninsäure, blockt. Die Histidinämie führt zu einer schwach retardierten Entwicklung, z.B. einer verzögerten Sprachentwicklung.

EINMÜNDUNGSSTELLEN DER BASISCHEN AS IN DEN CITRATZYKLUS



GLUCOPLASTISCH
KETOPLASTISCH

2.4

Um festzustellen, welche der basischen Aminosäuren glucoplastisch und welche ketoplastisch sind, muß man sich noch einmal ihre Einmündungsstellen in den Citratzyklus vergegenwärtigen.

Der Hauptabbauweg des Histidins endet bei Glutaminsäure.

Histidin mündet also bei α -Ketoglutarat in den Citratzyklus und ist glucoplastisch.

Nach Abspaltung der Amidgruppe entsteht aus Arginin Ornithin.

Aus Ornithin wird Glutaminsemialdehyd. Glutaminsemialdehyd wird oxydiert zu Glutaminsäure, und diese mündet bei α -Ketoglutarat in den Citratzyklus.

Auch Prolin gelangt über Glutaminsemialdehyd, Glutaminsäure und α -Ketoglutarat in den Citratzyklus.

Arginin, Ornithin und Prolin sind also glucoplastische Aminosäuren.

Bei Lysin sind zwei Abbauewege zu berücksichtigen.

Der eine endet bei α -Ketoglutarat, ist also glucoplastisch.

Der andere verläuft über β -Ketoglutarat u.a. zum Acetyl CoA.

Da Acetyl CoA zur Synthese der Fettsäuren herangezogen werden kann, ist dieser Abbaueweg ketoplastisch.

Ad 2)

Eine Frage zur Selbstkontrolle:

Aus Glutaminsemialdehyd können vier
Aminosäuren entstehen.

Welche sind das ?

Literatur

- 2.1.1.1 Ratner, S.
 "Urea Synthesis and Metabolism of Arginine and Citrulline"
 Adv. Enzymol. 15, 319 (1954)
- 2.1.1.2 Bloch, K. u. Schoenheimer, R.
 "The Biological Precursors of Creatine"
 J. Biol. Chem. 138, 167 (1941)
- Ratner, S.
 "Transamidination"
 in Boyer, P.D., Lardy, H. u. Myrbäck, K.
 "The Enzymes"
 2. Aufl., Bd. VI, S. 267
 Academic Press, New York 1962
- 2.1.3 Stetten, M.R.
 "Mechanism of the Conversion of Ornithine into Proline and Glutamic Acid in Vivo"
 J. Biol. Chem. 189, 499 (1951)
- 2.1.3.2 Vogel, H.J. u. Davis, B.D.
 "Glutamic γ - Semialdehyd and Δ^1 Pyrroline-5- Carboxylic Acid, Intermediates in the Biosynthesis of Proline"
 J. Am. Chem. Soc. 74, 109 (1952)
- 2.1.3.3 Gustavson, K.H.
 "The Chemistry and Reactivity of Collagen"
 Academic Press, New York 1956
- 2.2.1 Sinex, F.M. u. Van Slyke, D.D.
 "The Source and State of the Hydroxylysine of Collagen"
 J. Biol. Chem. 216, 245 (1955)
- 2.2.2 Rothstein, M. u. Miller, L.L.
 "The Metabolism of L- Lysine-6- C^{14} "
 J. Biol. Chem. 206, 243 (1954)

- 2.2.2.1 Rothstein, M. u. Miller, L.L.
 "The Metabolism of Glutaric
 Acid - 1,5 - C¹⁴
 II Conversion to α -Ketoglutaric Acid in
 the Intact Rat"
 J. Biol. Chem. 211, 859 (1954)
- 2.3.1 Werle, E.
 "Über die Bildung von Histamin aus
 Histidin durch tierisches Gewebe"
 Biochem. Z. 288, 292 (1936)
- Rothschild, A.M. u. Schayer, R.W.
 "Characterization of Histidine
 Decarboxylase from Rat Peritoneal
 Fluid Mast Cells"
 Biochim. Biophys. Acta 34, 392 (1959)
- 2.3.2 Hall, D.A.
 "Histidine α -Deaminase and the Production
 of Urocanic Acid in the Mammal"
 Biochem. J. 51, 499 (1952)
- Tabor, H. u. Hayaishi, O.
 "The Enzymatic Conversion of Histidine
 to Glutamic Acid"
 J. Biol. Chem. 194, 171 (1952)
- 2.3.3.1 Bessman, S.P. u. Baldwin, R.
 "Imidazole Aminoaciduria in Cerebromacular
 Degeneration"
 Science 135, 789 (1962)
- 2.3.3.2 LaDue, B.N.
 "Histidinemia"
 Amer. J. Dis. Child. 113, 88 (1967)
- 2.4 Butts, J.S. u. Sinnhuber, R.O.
 "Studies in Amino Acid Metabolism.
 VII The Metabolism of L(+) Arginine and
 DL - Lysine in the Normal Rat"
 J. Biol. Chem. 140, 597 (1941)

- 2.4 f Remmert, L.F. u. Butts, J.S.
 "Studies in Amino Acid Metabolism.
 VIII The Metabolism of L(-) Histidine
 in the Normal Rat"
 J. Biol. Chem. 144, 41 (1942)

3. (1) Saure Aminosäuren

Ordnen Sie die Reaktionen der Asparaginsäure den Reaktionsprodukten zu:

- 1) Kondensation mit Citrullin
 - 2) Säureamidbildung
 - 3) Transaminierung
-
- A) Oxalacetat
 - B) Asparagin
 - C) Argininosuccinat

Richtige Antwortkombination:

- 1) C)
- 2) B)
- 3) A)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970
S. 72

3. (1) Saure Aminosäuren

Ordnen Sie die Reaktionsprodukte der Glutaminsäure ihrer Funktion im Organismus zu:

- 1) γ -Aminobuttersäure
 - 2) Glutamin
 - 3) Glutaminsemialdehyd
-
- A) Biosynthese von Ornithin, Prolin und Hydroxyprolin
 - B) Ganglienblocker im ZNS
 - C) Hauptammoniakspeicher

Richtige Antwortkombination:

- 1) B)
- 2) C)
- 3) A)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970
S. 71

3. (2) Basische Aminosäuren

Das Decarboxylierungsprodukt welcher Aminosäure verursacht eine Vasodilatation ?

- 1) Glutaminsäure
- 2) Histidin
- 3) Arginin
- 4) Asparaginsäure
- 5) Lysin

Richtige Antwort: 2)

Literaturhinweis:

Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie"
1. Aufl., de Gruyter, Berlin 1970
S. 345

3. (2) Basische Aminosäuren

Welche der folgenden Aminosäuren ist
eine sekundäre Aminosäure ?

- 1) Prolin
- 2) Ornithin
- 3) Lysin
- 4) Arginin
- 5) Histidin

Richtige Antwort: 1)

Literaturhinweis:

Karlson, P.: "Kurzes Lehrbuch der Biochemie"
7. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1970
S. 24

Literaturzusammenfassung

Sammelwerke (in mehreren Kapiteln
berücksichtigt)

Buddecke, E.

"Grundriß der Biochemie"

1. Aufl.

Gruyter, Berlin 1970

Karlson, P.

"Kurzes Lehrbuch der Biochemie"

7. Aufl.

Thieme Verlag, Stuttgart 1970

Lang, K.

"Biochemie der Ernährung"

2. Aufl.

D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1970

Mehnert, H. u. Förster, H.

"Stoffwechselkrankheiten"

1. Aufl.

Thieme Verlag, Stuttgart 1970

Meister, A.

"Biochemistry of the Amino Acids"

2. Aufl., Bd. I u. II

Academic Press, New York u. London 1965

Rapoport, S.M.

"Medizinische Biochemie"

5. Aufl.

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969

Autorenindex

Abkürzungen:

Kapitel Proteinstoffwechsel	= PS
Kapitel Aminosäurenstoffwechsel allgemeiner Teil	= AA
Kapitel Aminosäurenstoffwechsel spezieller Teil	= AS

Albanese, A.A.	PS A.1
Al - Dawody, A.M.H.	AS 1.1.2
Allison, J.B.	PS B.1
Alpers, D.H.	AA 1.2.2
Ames, S.R.	AA 1.1
Ampola, M.G.	AA 1.2.1
Anslow, W.P., Jr.	AA 3.2.3
Asator, A.	PS 4.2
Atwater, W.O.	PS 9.1
Awapara, J.	AS 1.2.1
Azarh, R.M.	AA 2.2.2.1
BäBler, K.H.	PS D. , D.1.1
Baldwin, R.	AS 2.3.3.1
Barclay, M.B.	PS B.
Bartlett, G.R.	PS B.
Belk, W.F.	PS 4.3
Benevega, N.J.	PS A.4.3
Bergmann, M.	PS 2.1 , 2.1.1
Bessman, S.P.	AS 2.3.3.1
Blaschko, H.	AA 2.1
Bloch, K.	AS 2.1.1.2
Block, R.J.	PS B.
Boothby, W.M.	PS 9.5
Box, J.	PS B.
Braunstein, A.E.	AA 2.2.1 , 2.2.1.1 , 2.2.2.1
Bressani, R.	PS A.4.3
Burke, W.T.	PS E.
Burnett, G.H.	AA 3.2.3
Butts, J.S.	AS 2.4
Bychkov, S.M.	AA 2.2.2.1

Cannon, P.R.	PS F.
Carman, G.G.	PS B.3.1
Chase, B.W.	PS 4.1
Christensen, H.N.	PS 4.1 , 4.3
Cohen, P.P.	AA 3. , 3.2.3
Coon, M.J.	PS E.
Davis, B.D.	AS 2.1.3.2
Deuel, H.J., Jr.	PS 9.5
Dewan, J.G.	AA 2.2.2
Dolif, D.	PS A.2
Duvant, J.L.	PS 4.2
Eagle, H.	PS 5.
Edwards, E.L.	PS B.
Efron, M.L.	AA 1.2.1 , 3.2.4
Eggleston, L.V.	AS 1.2.4
Elliot, K.A.C.	AS 1.2.1
Ellis, N.R.	PS B.3.2
Elvehjem, C.A.	AA 1.1
Ferry, E.L.	PS B.3.1
Fevold, H.L.	PS 3.2
Flaa, R.C.	PS 4.3
Fleischman, R.	PS 5.
Frankel, S.	AS 1.2.1
Fraser, P.E.	AS 1.1.3
Geiger, E.	PS A.3
Gerok, W.	AA 1.1
Gibson, Q.H.	PS 4.
Greenberg, D.M.	AA 4.
Guggenheim, M.	AA 2.1
Gustavson, K.H.	AS 2.1.3.3
Haft, D.E.	PS E.
Hall, D.A.	AS 2.3.2
Hankins, O.G.	PS B.3.2
Harper, A.E.	PS A.4 , A.4.3
Hayaishi, O.	AS 2.3.2
Heinz, E.	PS 4.
Heller, L.	PS D.1
Hems, R.	AS 1.2.4

Henseleit, K.	AA 3.2
Hoagland, R.	PS B.3.2
Hofmann, K.	PS 2.1.2
Holland, J.M.	PS 4.2
Humphreys, J.S.	AS 1.1.2
Jacobs, F.A.	PS 4.3
Jaspers, H.A.	AS 1.2.1
Jin Soon Ju	PS 2.
Jones, B.	PS C.
Jones, J.D.	PS A.4.1
Jones, M.E.	AA 3.2.3
Jürgens, P.	PS A.2
Kamin, H.	PS A.4.2
Karmen, A.	AA 2.2.1.5
Kauzmann, W.	PS 2.2
Kieckebusch, W.	PS A.4
Krebs, H.A.	AA 2.2.2.2 , 3.2 , 4.2 AS 1.2.4
Kritzmann, M.G.	AA 2.2.1
Kuether, C.A.	PS B.4
LaDue, B.N.	AS 2.3.3.2
LaDue, I.S.	AA 2.2.1.5
Lambert, G.F.	PS E.
Lang, K.	PS A.4 , B.4
Langworthy, C.F.	PS 9.1
Lewis, H.B.	PS 4.1
Liener, I.E.	PS 3.2
Lipmann, F.	AA 3.2.3
Loughbridge, L.W.	PS 4.2
Maurer, W.	PS 5.1
McLester, J.S.	PS 9.
Meister, A.	AA 2.2.1 , 2.2.1.1 , 2.2.1.4 , 3.1 AS 1.1.3 , 1.2.2
Melnick, D.	PS 2.2
Mendel, L.B.	PS B.3.1
Miller, L.L.	PS E. AS 2.2.2 , 2.2.2.1

Milne, M.D.	PS 4.2
Mitchell, H.H.	PS B. , B.3.1
Morse, W.J.	PS C.
Murlin, J.R.	PS B.
Myers, V.C.	PS B.4
Nasset, E.S.	PS 2.
Neame, K.D.	PS A.4.2
Noall, M.W.	PS 4.3
Norton, S.J.	AS 1.1.2
O'Donell, W.W.	PS B.
Oesterling, M.J.	PS A.2
Osborne, T.B.	PS B.3.1
Oser, B.L.	PS 2.2
Oxender, D.L.	PS 4.1
Oyama, U.I.	PS 5.
Pappas, A.	AS 1.1.1
Peisach, J.	AS 1.2.3
Petrack, B.	AA 3.2.3
	AS 1.1.1
Piez, K.A.	PS 5.
Polglase, W.J.	PS 2.1.2
Pollock, R.C.	PS C.
Ratner, S.	PS 6.1
	AA 3.2 , 3.2.3
	AS 1.1.1 , 2.1.1.1 , 2.1.1.2
Ravel, J.M.	AS 1.1.2
Remmert, L.F.	AS 2.4
Riggs, T.R.	PS 4.3
Rittenberg, D.	PS 5.1 , 6. , 6.1
Roberts, E.	AS 1.2.1
Rogers, Q.R.	PS A.4.3
Rose, W.C.	PS A. , A.2 , C. , E.
Rosenberg, L.E.	PS 4.2
Rothschild, A.M.	AS 2.3.1
Rothstein, M.	AS 2.2.2 , 2.2.2.1
Russell, J.A.	PS G.

Sallach, H.J.	AA 3.
Salmon, W.D.	PS A.4.3
Sandiford, K.	PS 9.5
Sarma, P.S.	AA 1.1
Sauberlich, H.E.	PS A.4.1
Schayer, R.W.	AS 2.3.1
Schoenheimer, R.	PS 5. , 6. , 6.1 AS 1.2.3 , 2.1.1.2
Sealock, R.R.	PS B.
Shemin, D.	PS 5.1
Shive, W.	AS 1.1.2
Sinex, F.M.	AS 2.2.1
Sinnhuber, R.O.	AS 2.4
Smith, E.L.	PS 2.1.1 , 2.1.2
Smith, M.	PS 9.5
Snell, E.E.	AA 2.2.1.4
Snider, G.G.	PS B.3.2
Spector, L.	AA 3.2.3
Stetten, M.R.	AS 1.2.3 , 2.1.3
Strecker, H.J.	AS 1.2.3
Tabor, H.	AS 2.3.2
Thier, S.O.	AA 1.2.2
Thomas, K.	PS B.2
Trauthold, I.	PS 3.2
Tully, R.	PS B.
Tybout, R.H.	PS B.
Van Slyke, D.D.	AS 2.2.1
Varner, J.E.	AS 1.1.2
Vogel, H.J.	AS 2.1.3.2
Vogel, R.	PS 3.2
Wakeman, A.J.	PS B.3.1
Werle, E.	PS 3.2 AS 2.3.1
Wilker, L.M.	PS 4.3
Wingo, W.J.	AS 1.2.1
Wiseman, G.	PS 4.
Womack, M.	PS A.2
Wroblewsky, F.	AA 2.2.1.5

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. R.K. Zahn für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Bearbeitung danken. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. S.J. Bach und Herrn Professor Dr. K.-H. Bäßler für ihren Rat in zahlreichen Einzelfragen.

Lebenslauf

Am 10. Februar 1950 wurde ich, Cornelia Maria Huth, als erstes Kind des Transportunternehmers Werner Huth und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Becker, in Wiesbaden - Schierstein geboren. Mein Bruder Michael kam drei Jahre später zur Welt.

1956 wurde ich in die Hafenschule Schierstein eingeschult und vier Jahre später in die Sexta der Elly - Heuss - Schule in Wiesbaden aufgenommen. Dort entschied ich mich in der Oberstufe für den Mathematisch - naturwissenschaftlichen Zweig.

Nach meinem Abitur im Juni 1968 begann ich an der Johannes Gutenberg - Universität Mainz im Wintersemester 1968/69 mit dem Studium der Medizin. Hier legte ich im Oktober 1969 die Naturwissenschaftliche und im März 1971 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1971 begann ich an der Johannes Gutenberg - Universität mit dem klinischen Teil meines Studiums und dem Studium der Psychologie.

Im Frühjahr 1972 immatrikulierte ich mich an der Universität Düsseldorf und studierte dort zwei Semester. Nach meinem Vordiplom in Psychologie im März 1973 schrieb ich mich wieder an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz ein und bestand dort am 17. Juni 1974 das medizinische Staatsexamen.

